

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr INHIBACE PLUS®

Comprimés de cilazapril et hydrochlorothiazide

Comprimés à 5 mg/12,5 mg de cilazapril (sous forme de monohydrate de cilazapril) et d'hydrochlorothiazide, pour administration par voie orale

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

code ATC: C09BA08

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne
www.cheplapharm.com

Date d'approbation initiale :
07 septembre 1995

Date de révision :
15 août 2022

Importé par :

Xediton Pharmaceuticals Inc
2000 Argentia Rd, Mississauga, Ontario L5N 1W1

©Copyright 1995-2022, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Numéro de contrôle de la présentation : 262136

INHIBACE PLUS® est une marque de commerce déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH utilisée sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | | |
|---|-------------------------------|---------|
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 2022-08 |
|---|-------------------------------|---------|

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 6 |
| 4.4 Administration..... | 7 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 7 |
| 5 SURDOSAGE..... | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE..... | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 8 |
| 7.1 Populations particulières..... | 15 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 15 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 16 |
| 7.1.3 Enfants..... | 16 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 17 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 17 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 18 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques..... | 19 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives..... | 19 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 21 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 24 |
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves..... | 24 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 24 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 24 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 24 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 34 |
| 10.1 | Mode d'action | 34 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 35 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 35 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 37 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 38 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 39 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES..... | 39 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 40 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 40 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 40 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 56 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée lorsqu'un traitement d'association avec le cilazapril et l'hydrochlorothiazide est approprié.

INHIBACE PLUS n'est pas indiqué comme traitement de première intention. L'ajustement posologique pour les patients doit se faire pour chaque médicament séparément.

L'innocuité et l'efficacité de INHIBACE PLUS en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension rénovasculaire n'ayant pas été établies, l'administration du médicament pour ces troubles n'est pas recommandée.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du cilazapril avec des agents antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques n'ayant pas été établies.

1.1 Enfants

Enfants (de la naissance à < 18 ans) : Selon les données fournies et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de INHIBACE PLUS chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour ce groupe d'âge.

1.2 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 certaines personnes âgées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

2 CONTRE-INDICATIONS

INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout composant du produit ou du contenant. Pour une liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Ascite;
- Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques et autres dérivés sulfamidés en raison de la composante hydrochlorothiazide;
- Anurie;
- Femmes enceintes ou qui essayent de le devenir ou femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception adéquate (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7.1.1 Femmes enceintes et 8 EFFETS INDÉSIRABLES);

- Allaitement (voir 7.1.2 Allaitement);
- L'utilisation concomitante avec les médicaments à base d'aliskirène 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament);
- Intolérance héréditaire au galactose, malabsorption du glucose-galactose ou déficit en lactase de Lapp puisque INHIBACE PLUS® contient du lactose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Emploi concomitant avec des médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan). Ne pas administrer INHIBACE PLUS pendant au moins 36 heures avant ou après l'administration de la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan — un médicament à base d'un inhibiteur de la néprilysine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves, 9.4 Interactions médicament-médicament).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué durant la grossesse (voir 2 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 INHIBACE PLUS vu les dangers éventuels pour le fœtus. Chez les patientes qui planifient une grossesse, on remplacera INHIBACE PLUS par un autre antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse a été établie. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut interrompre l'administration de INHIBACE PLUS le plus tôt possible et, au besoin, mettre en route un autre traitement (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée. L'association médicamenteuse à concentration fixe n'est pas destinée au traitement de première intention. La dose de INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée d'après l'ajustement posologique de chacune des composantes.
- Une fois que la posologie de chaque composante a été adaptée aux besoins particuliers du patient et est stabilisée, on pourra passer à INHIBACE PLUS s'il est possible d'administrer la posologie requise au moyen de l'association à concentration fixe (voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez certains patients, une administration biquotidienne pourra s'imposer.
- Les patients présentant un risque d'hypotension doivent commencer le traitement en adaptant prudemment la posologie à partir de faibles doses des composants individuels et aussi d'INHIBACE PLUS. Une prudence identique s'applique aux patients ayant un angor ou une maladie cérébrovasculaire et chez lesquels l'hypotension peut provoquer une ischémie myocardique ou cérébrale.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement initial avec le cilazapril

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

Chez la plupart des patients, un schéma posologique en une seule prise par jour maintient l'effet antihypertenseur de INHIBACE. 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 INHIBACE seul ne maîtrise pas suffisamment la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique, mais non un diurétique d'épargne potassique. Après l'adjonction d'un diurétique, il sera peut-être possible de diminuer la dose de INHIBACE.

Traitement diurétique concomitant: le traitement par INHIBACE doit être amorcé avec prudence chez les patients sous diurétiques, car ces sujets sont habituellement hypovolémiques et plus susceptibles de présenter une hypotension par suite d'une inhibition de l'ECA. Dans la mesure du possible, on retirera tous les diurétiques deux ou trois jours avant l'administration de INHIBACE afin de réduire le risque d'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si l'état du patient ne le permet pas, on instaurera INHIBACE à raison de 0,5 mg une fois par jour et surveillera attentivement la tension artérielle après la première dose jusqu'à ce qu'elle se soit stabilisée. On ajustera la dose en fonction de la réponse du patient par la suite.

Personnes âgées (> 65 ans) : la dose initiale recommandée de INHIBACE est de 1,25 mg (un demi-comprimé à 2,5 mg) une fois par jour ou moins, selon la volémie et l'état général du patient. La dose doit ensuite être ajustée en fonction de la réponse individuelle.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale : les schémas posologiques recommandés figurent au Tableau 1.

Tableau 1 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

| Clairance de la créatinine | Dose initiale de INHIBACE | Dose maximale de INHIBACE |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| > 40 ml/min | 1 mg une fois par jour | 5 mg une fois par jour |
| 10-40 ml/min | 0,5 mg une fois par jour | 2,5 mg une fois par jour |
| < 10 ml/min | Non recommandé | |

Quand un diurétique est nécessaire chez les patients atteints d'une grave insuffisance rénale, il est préférable d'associer au cilazapril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, INHIBACE PLUS n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique : lorsque des patients atteints de

cirrhose du foie ont besoin de INHIBACE, il y a lieu de commencer le traitement avec prudence, à raison de 0,5 mg une fois par jour ou moins, car une importante chute tensionnelle peut se produire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Arrêt du médicament

- INHIBACE PLUS doit être arrêté rapidement en cas de survenu d'un œdème de Quincke et un traitement approprié sera instauré sans délai.
- 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.
- En cas d'augmentation de l'azotémie et de survenue d'une oligurie au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive sévère, le diurétique doit être arrêté.
- Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une insuffisance rénale.
- Le traitement avec INHIBACE PLUS doit être interrompu et le traitement approprié sera administré si un diagnostic de syndrome de détresse respiratoire aiguë est suspecté.
- Un œdème angio-neurotique a été décrit chez des patients recevant le cilazapril. INHIBACE PLUS doit être arrêté et le traitement approprié doit être instauré sans retard si le visage, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx sont affectés.

4.4 Administration

Il faut toujours avaler les comprimés avec un verre d'eau, sans les mâcher, ni les écraser. Ils doivent être pris à la même heure chaque jour, de préférence le matin. La prise d'aliments n'ayant aucune influence significative sur son absorption, INHIBACE PLUS peut être pris avant ou après les repas (voir 10.3 Pharmacocinétique).

4.5 Dose oubliée

Les doses oubliées ne doivent pas être remplacées en prenant le double de la dose et la prise du médicament doit reprendre selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Cilazapril : on possède peu de données concernant le surdosage chez l'humain. Les symptômes de la prise d'une dose excessive d'un 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, 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 est inefficace.

La mise en place d'un stimulateur cardiaque est indiquée dans les cas de bradycardie réfractaire au traitement. Le contrôle des signes vitaux, des électrolytes sériques et de la créatininémie doit être effectué en continu.

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

mesure seulement.

Hydrochlorothiazide : les signes et symptômes observés le plus souvent sont ceux causés par une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré des glucosides digitaliques, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés pelliculés (cilazapril et hydrochlorothiazide) 5 mg/12,5 mg | Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, oxyde de titane, stéarylfumarate de sodium et talc |

INHIBACE PLUS est offert en emballages alvéolés de 28 comprimés. Les comprimés sont rouge pâle, biconvexes, de forme ovale, à rainure simple et portant l'inscription CIL + dans la moitié supérieure et 5 + 12,5 dans la moitié inférieure.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

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), comme la composante cilazapril dans INHIBACE PLUS, 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 de INHIBACE PLUS en association avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris la composante cilazapril dans INHIBACE PLUS, 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.

Cancérogène et mutagène

Cancer de la peau autre que le mélanome :

Des études épidémiologiques ont fait ressortir un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinomes basocellulaires et spinocellulaires) consécutif à la prise d'hydrochlorothiazide. Ce risque peut augmenter avec l'exposition prolongée à des doses cumulatives (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables). La photosensibilité provoquée par l'hydrochlorothiazide pourrait participer aux mécanismes de formation de cancer de la peau autre que le mélanome (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de cancer de la peau autre que le mélanome, et de la nécessité de vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou toute modification de lésions existantes. De plus, il faut leur demander de signaler sans tarder toute lésion cutanée suspecte. On doit expliquer aux patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide qu'ils doivent limiter leur exposition au soleil, utiliser une protection adéquate (p. ex. écran solaire avec FPS d'au moins 30, vêtements et chapeau) lorsqu'ils vont au soleil et éviter d'utiliser des appareils de bronzage afin de réduire le plus possible le risque de cancer de la peau autre que le mélanome.

Des traitements autres que l'hydrochlorothiazide pourraient être envisagés pour les patients qui présentent un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (comme les personnes qui ont la peau claire, qui ont des antécédents familiaux ou personnels de cancer de la peau ou qui reçoivent un traitement immunodépresseur) (voir 8.1 Aperçu des effets indésirables).

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 INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide).

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. 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'un inhibiteur de l'ECA pourraient être davantage exposés à l'œdème de Quincke lors du traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan) est contre-indiqué en raison du risque accru d'œdème de Quincke. Le traitement par l'association sacubitril/valsartan ne doit être amorcé que si au moins 36 heures se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose de cilazapril. De plus, le traitement par le cilazapril ne doit être amorcé que si au moins 36 heures se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus ou évérolimus) ou des inhibiteurs du dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) pourrait

entraîner un risque accru d'œdème de Quincke (difficulté soudaine à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge, des mains ou des pieds). De plus, la prudence s'impose lors de l'administration d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou d'inhibiteurs du DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les patients à la peau foncée d'origine africaine peuvent aussi avoir un risque plus élevé d'œdème de Quincke.

Sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, INHIBACE PLUS est à utiliser avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie obstructive (sténose mitrale, sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique); 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

Les patients chez lesquels le traitement avec le cilazapril et le diurétique est instauré simultanément peuvent développer une hypotension symptomatique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Le risque d'hypotension après la première dose 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 diurétique antérieur 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.

Vu le risque d'une chute tensionnelle chez ces patients, le traitement ne doit être amorcé que sous étroite surveillance médicale et un suivi étroit s'impose pendant les deux premières semaines de traitement.

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en décubitus dorsal et lui administrer un soluté de remplissage vasculaire. Après restauration de la volémie, le traitement peut être réinstauré, mais on réduira la posologie ou mettra fin au traitement si l'hypotension persiste.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir à l'occasion, surtout en début de traitement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, faire preuve de prudence en cas de conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

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 sécrétion compensatrice de rénine. Il peut s'ensuivre une hypotension artérielle qui se corrige par remplissage vasculaire.

Électrolytes sériques

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 une hyperkaliémie peut survenir chez les sujets qui présentent une dysfonction rénale ou qui prennent des suppléments de potassium (y compris des succédanés du sel), des diurétiques d'épargne potassique ou d'autres agents qui peuvent hausser la kaliémie (p. ex. triméthoprimine ou cotrimoxazole [qui se compose de triméthoprimine et de sulfaméthoxazole]), en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les diurétiques hyperkaliémisants et les ARA sont à utiliser avec précaution chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA; il faut également surveiller la kaliémie et la fonction rénale (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Au cours des essais cliniques, un taux élevé de potassium (> 5,5 mEq/L) a été observé chez environ 0,7 % des patients hypertendus recevant le cilazapril seul. Il s'agissait le plus souvent de hausses isolées de la kaliémie qui se sont résolues malgré la poursuite du traitement, mais un patient a dû arrêter le traitement. Les cas d'hyperkaliémie ont été rares lors des essais cliniques sur INHIBACE PLUS. 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 9.4 Interactions médicament-médicament, 8.1 Aperçu des effets indésirables, et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Lorsque ces facteurs de risque sont présents, il est conseillé de procéder à de fréquents dosages de la kaliémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une hypokaliémie en augmentant l'élimination du potassium. Une hypokaliémie est également possible chez les patients qui prennent INHIBACE PLUS, mais à un degré moindre qu'avec un thiazidique seul. Chez les sujets recevant INHIBACE PLUS, l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide administrée seule est habituellement atténué par l'effet du cilazapril.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire la calciurie et provoquer une hausse légère et intermittente de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Ils peuvent également causer une hyponatrémie et une déshydratation. Le risque d'hyponatrémie est plus élevé chez les femmes, les patients qui ont une hypokaliémie ou un apport hydrosodé faible et les personnes âgées.

Il y a lieu de surveiller les taux d'électrolytes et la fonction rénale chez les patients qui reçoivent INHIBACE PLUS.

Endocrinien/métabolisme

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte. INHIBACE PLUS doit être utilisé avec précaution chez les sujets qui ont des antécédents de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent faire baisser les concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans signes de troubles thyroïdiens.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'élimination du magnésium, d'où le risque d'hypomagnésémie.

Une hypercalcémie marquée peut révéler une hyperparathyroïdie cachée. Il faut interrompre l'administration des thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

La prise de diurétiques thiazidiques peut faire augmenter les taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose.

Diabète

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hyperglycémie chez les sujets diabétiques. Des ajustements posologiques de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux pourront s'imposer. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par diurétiques thiazidiques.

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

Hématologique

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques thiazidiques ont entraîné une thrombopénie, une neutropénie et une agranulocytose. Une myélodépresseion a été associée aux inhibiteurs de l'ECA. 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 leucocytes chez les patients qui présentent une maladie vasculaire du collagène et une néphropathie, notamment le lupus érythémateux aigu disséminé et la sclérodermie, ou chez les patients sous traitement immunosuppresseur, surtout s'ils sont en insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide a été associée à des crises aiguës de porphyrie; son utilisation est donc jugée dangereuse chez les patients porphyriques.

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique), un ictère et une hausse des enzymes hépatiques ou de la bilirubinémie sont survenus durant un traitement par le cilazapril chez des patients ayant déjà ou non des anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrogradé 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 signalés.

Il n'existe aucune étude valable sur les patients qui présentent une cirrhose ou une dysfonction hépatique. INHIBACE PLUS doit être utilisé avec prudence en présence d'anomalies hépatiques

préexistantes; le cas échéant, il faut procéder à un bilan hépatique avant l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient et les effets sur le métabolisme.

Chez les patients atteints de cirrhose du foie (sans ascite) qui doivent être traités pour une hypertension, INHIBACE PLUS doit être instauré avec vigilance à cause du risque d'hypotension grave. En présence d'ascite, INHIBACE PLUS est déconseillé.

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.

La prudence s'impose lorsqu'on administre des diurétiques thiazidiques en présence d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, car la moindre perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique risque d'entraîner un coma hépatique.

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse

Hémodialyse : des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés à l'aide de membranes à haute perméabilité (p. ex. en polyacrylonitrile [PAN], AN 69), traités en concomitance par un inhibiteur de l'ECA. Il faut arrêter immédiatement la dialyse advenant des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, dyspnée et hypotension sévère. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. On envisagera alors l'usage d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

Des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA durant une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) par sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. On peut éviter ce genre de réactions en arrêtant temporairement la prise de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Certains patients ont présenté des réactions anaphylactoïdes prolongées mettant leur vie en danger pendant qu'ils prenaient des inhibiteurs de l'ECA au cours d'un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Ces réactions ont été évitées chez ces patients par l'arrêt temporaire de la prise des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle provocation involontaire.

Il faut retirer le cilazapril avant le début de la désensibilisation, et on ne peut pas le remplacer par un bêtabloquant dans cette situation.

Ophthalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique se traduisant par un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire et/ou un glaucome aigu à angle fermé secondaire. Les principaux symptômes sont une baisse de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire soudaine. Ils se manifestent habituellement quelques heures ou semaines après le début du traitement. Non traité, le glaucome aigu à angle fermé peut aboutir à la cécité.

La première mesure thérapeutique est d'arrêter la prise de l'hydrochlorothiazide le plus tôt possible. Il faudra peut-être envisager un traitement médical ou chirurgical d'urgence si l'hypertension oculaire

n'est pas maîtrisée. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines constitueraient un facteur de risque de glaucome aigu à angle fermé.

Oreille/nez/gorge

Toux

On a signalé une toux sèche persistante, qui ne disparaît généralement qu'après réduction de la dose de INHIBACE PLUS ou arrêt du traitement. Cette possibilité est à envisager dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

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 INHIBACE PLUS (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Rénal

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut entraîner une azotémie ou aggraver une azotémie existante. Des effets cumulatifs du médicament sont possibles en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des anomalies de la fonction rénale chez des personnes vulnérables. Quand on soupçonne que la fonction rénale dépend 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 grave, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA peut provoquer une hausse de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie et a été associé à une oligurie, à une progression de l'azotémie et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë, voire la mort. Bien que ces effets soient habituellement réversibles à l'arrêt du cilazapril ou du diurétique, des cas de grave dysfonction rénale ont été signalés, ainsi que des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë. Le risque serait accru chez les patients sensibles qui prennent en plus un diurétique.

Une évaluation complète de la fonction rénale doit accompagner l'administration de INHIBACE PLUS.

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

Dans les populations de patients susmentionnés, il faut surveiller la fonction rénale au cours des premières semaines de traitement.

Chez les insuffisants rénaux, il faudra peut-être réduire la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux insuffisants rénaux et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/min (c'est-à-dire en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA — y compris la composante cilazapril dans INHIBACE PLUS — ou d'ARA en concomitance avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients

présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Respiratoire

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, qu'il y ait ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Des cas d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux aigu disséminé ont été rapportés en lien avec l'hydrochlorothiazide.

Intolérance au lactose

Les comprimés INHIBACE PLUS contiennent du lactose. Par conséquent, ce médicament est à proscrire en présence d'une intolérance héréditaire au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'une malabsorption du glucose-galactose (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été signalées en lien avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Le traitement doit être interrompu en cas de réactions de photosensibilité durant le traitement par un agent à base d'hydrochlorothiazide.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des femmes enceintes peut entraîner une morbidité fœtale et néonatale. INHIBACE PLUS est contre-indiqué durant la grossesse. Il faut avertir les femmes enceintes de ne pas prendre INHIBACE PLUS à cause des dangers éventuels pour le fœtus (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Chez les patientes qui planifient une grossesse, on remplacera INHIBACE PLUS 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 de INHIBACE PLUS 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 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 aux inhibiteurs 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, croissance intra-utérine restreinte, anurie, dysplasie tubulorénale, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort). L'oligohydramnios rapporté avec l'usage des inhibiteurs de l'ECA résultait probablement d'une diminution de la fonction rénale du fœtus; il s'accompagnait de contractions des membres, d'une malformation crâniofaciale et du 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 un inhibiteur de l'ECA à la recherche de signes d'hypotension.

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

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

L'hydrochlorothiazide a été peu utilisé durant la grossesse. Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire, et on a signalé des cas d'ictère, de thrombopénie et de perturbations électrolytiques chez le nouveau-né après la prise de ces produits par la mère. Une réduction de la volémie maternelle pourrait également altérer l'irrigation placentaire.

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'étendue de l'exposition au cours de la grossesse dans des études cliniques.

7.1.2 Allaitement

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. On a rapporté la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait humain. L'usage d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandé pendant l'allaitement. INHIBACE PLUS ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS); on privilégiera un autre traitement doté d'un meilleur profil d'innocuité durant l'allaitement. En outre, les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel.

Chez le rat, on a retrouvé dans le lait maternel des concentrations de cilazaprilate semblables aux concentrations plasmatiques après administration orale de cilazapril.

7.1.3 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 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 certaines personnes âgées (voir 1.2 Personnes âgées, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) a été évaluée chez 4 102 sujets (3 992 patients traités pour hypertension essentielle et 110 volontaires recrutés pour les études pharmacocinétiques). Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 1 097 patients ont reçu l'association, 225 ont reçu un placebo, 437 ont reçu le cilazapril seul et 340 ont reçu l'hydrochlorothiazide seul.

Les événements indésirables les plus fréquents avec le cilazapril sont une toux sèche, une éruption cutanée, l'hypotension, les étourdissements, la fatigue, les céphalées, les nausées, la dyspepsie et autres troubles digestifs. Les effets indésirables les plus fréquents de l'hydrochlorothiazide sont la nausée, la fatigue et les étourdissements.

Les plus graves réactions indésirables signalées étaient l'hypotension (0,3 %) et l'œdème de Quincke (0,1 %) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les réactions indésirables les plus fréquentes durant un traitement par l'association cilazapril-hydrochlorothiazide étaient les céphalées (5,5 %), les étourdissements (3,9 %), la fatigue (2,8 %), la toux (2,6 %) et la somnolence (1,2 %). L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables s'est imposé chez 2,7 % des patients.

Les effets indésirables observés sont les mêmes que ceux qui avaient été rapportés précédemment avec l'administration du cilazapril ou de l'hydrochlorothiazide séparément pour le traitement de l'hypertension.

Description des événements indésirables sélectionnés

Une hypotension peut survenir en début de traitement ou après majoration de la dose, en particulier chez les patients à risque (voir 7 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les rares cas d'accident 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.

Une hypokaliémie est possible chez les patients qui prennent INHIBACE PLUS, mais l'incidence est plus faible qu'avec un diurétique thiazidique seul.

Le risque d'hyponatrémie est plus élevé chez les femmes, les patients qui ont une hypokaliémie ou un faible apport hydrosodé et les personnes âgées.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Des études pharmacoépidémiologiques ont fait ressortir un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinomes spinocellulaires et basocellulaires) consécutif à un traitement par l'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse effectuées par Santé Canada portent à croire, malgré une incertitude relativement importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide durant plus de 3 ans pourrait entraîner :

- Une augmentation de 122 cas (IC de 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de carcinomes spinocellulaires par 1 000 patients qui recevraient de l'hydrochlorothiazide par rapport aux patients qui n'en recevraient pas (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- Une augmentation de 31 cas (IC de 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de carcinomes basocellulaires par 1 000 patients qui recevraient de l'hydrochlorothiazide par rapport aux patients qui n'en recevraient pas (méta-analyse de 2 études observationnelles).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les réactions indésirables fréquentes ($\geq 1\%$) signalées par les patients hypertendus traités par INHIBACE PLUS, par le cilazapril seul, par l'hydrochlorothiazide seul et par un placebo au cours des essais cliniques contrôlés sont énumérées au tableau 3. À titre de comparaison, les réactions indésirables citées chez les patients traités par le cilazapril seul sont celles qui figurent dans la monographie de INHIBACE (cilazapril).

Tableau 3 Réactions indésirables fréquentes ($\geq 1\%$) survenues chez les patients hypertendus traités par INHIBACE PLUS

| Incidence pour l'hydrochlorothiazide seul, le cilazapril seul et le placebo au cours des essais cliniques | | | | |
|---|------------------------|---|-------------------------------|-------------------|
| Réaction indésirable par système | Cilazapril (N = 2 586) | Cilazapril plus hydrochlorothiazide (N = 1 097) | Hydrochlorothiazide (N = 340) | Placebo (N = 225) |
| <u>Affections du système nerveux</u> | | | | |
| Céphalée | 5.1 % | 5.5 % | 6.5 % | 6.7 % |
| Étourdissement | 3.0 % | 3.9 % | 3.5 % | 1.3 % |
| Somnolence | 0.5 % | 1.2 % | - | 0.9 % |
| <u>Affections gastro-intestinales</u> | | | | |
| Nausée | 1.3 % | 1.0 % | 1.8 % | 0.4 % |
| <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> | | | | |
| Pollakiurie | 0.2 % | 1.0 % | 0.6 % | 0.4 % |
| <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> | | | | |
| Toux | 1.8 % | 2.6 % | 0.3 % | 0.4 % |
| <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> | | | | |
| Fatigue | 2.1 % | 2.8 % | 2.1 % | 2.2 % |

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voici les réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des patients traités par INHIBACE PLUS :

Affections cardiaques et Affections vasculaires :

Palpitations (0,9 %), douleur thoracique (0,4 %), tachycardie (0,3 %), angine de poitrine (0,3 %), hypotension (0,3 %), hypotension posturale (0,1 %), œdème périphérique (0,3 %), œdème déclive (0,2 %), extrasystoles (0,2 %), infarctus du myocarde (0,2 %). Incidence \leq 0,1 % : fibrillation auriculaire, bradycardie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Éruptions cutanées (0,8 %), prurit (0,4 %). Incidence \leq 0,1 % : dermatite, œdème de Quincke, sécheresse de la peau.

Affections du système nerveux :

Hypoesthésie (0,3 %), paresthésie (0,3 %), vertige (0,2 %), impuissance (0,4 %), sécheresse de la bouche (0,3 %), hyperhidrose (0,4 %), anxiété (0,2 %), dépression (0,3 %), insomnie (0,1 %), nervosité (0,2 %), confusion (0,3 %), baisse de la libido (0,2 %). Incidence \leq 0,1 % : augmentation de la libido, pleurs anormaux, rêves morbides, rêves anormaux, dépersonnalisation, névrose.

Affections gastro-intestinales :

Douleur abdominale (0,7 %), dyspepsie (0,7 %), diarrhée (0,5 %), flatulence (0,2 %), constipation (0,3 %). Incidence \leq 0,1 % : anorexie, méléna, vomissements.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Dorsalgie (0,6 %), crampes dans les jambes (0,6 %), arthralgie (0,3 %), myalgie (0,4 %).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rhinite (0,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (0,1 %), pharyngite (0,2 %), sinusite (0,2 %), bronchite (0,1 %), dyspnée (0,4 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie (0,6 %), malaise (0,3 %), bouffées de chaleur (0,2 %). Incidence \leq 0,1 % : douleur, allergie, œdème facial, fièvre, hausse de poids, frisson, hypothermie, polyurie, nycturie, bouffées vasomotrices, ischémie périphérique, trouble cérébrovasculaire, vasodilatation, trouble de la vue, diplopie, acouphène, blocage des oreilles, purpura, augmentation du temps de saignement, goutte, soif, leucorrhée.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Mille quatre-vingt-dix-sept (1 097) patients ont reçu l'association médicamenteuse à l'étude. La présence d'anomalies des valeurs biologiques pertinentes sur le plan clinique était plus fréquente dans le groupe placebo. Les anomalies observées chez 1 % des patients ou plus ont été jugées comparables à celles survenues avec le placebo, sauf pour les paramètres suivants : baisse du nombre absolu de neutrophiles, diminution des taux de potassium et de cholestérol-HDL, hausse des taux de glucose, d'acide urique et de phosphore et présence de leucocytes dans l'urine (analyse quantitative). À l'exception du faible taux de cholestérol-HDL, toutes les autres anomalies se sont manifestées à une

incidence équivalente ou supérieure à celle observée lors de l'administration du cilazapril seul ou de l'hydrochlorothiazide seul. L'effet de INHIBACE PLUS sur le taux de cholestérol-HDL n'a pu être évalué de façon définitive puisque la surveillance du régime alimentaire n'était pas prévue au protocole de cet essai contrôlé par placebo.

Tableau 4 – Vue d'ensemble des constatations hématologiques, de chimie clinique et d'autres données cliniques quantitatives au cours des essais cliniques

| | Anomalies | Pourcentage de patients |
|---------------------------|---|--|
| Hématologie | Modifications cliniquement pertinentes du nombre de neutrophiles. | 1,5 % des patients (placebo : 1,3 %) |
| | Modifications cliniquement pertinentes du nombre de globules blancs | 0,3 % des patients (placebo : 0,4 %) |
| | Modifications cliniquement pertinentes d'un faible taux d'hémoglobine | 0,3 % des patients (placebo : 0,9 %) |
| Leucopénie et neutropénie | Neutropénie | 1 % des patients (11/1 097) (Ces onze patients avaient une neutropénie avec un nombre de neutrophiles < 1000. Dix patients sur ces onze n'avaient pas de symptômes cliniques associés aux constatations rapportées. Dans de nombreux cas, les constatations ont été transitoires et attribuées à des problèmes de manipulation au laboratoire. Certains patients avaient un nombre de neutrophiles compris entre 1000 et 2000, mais aucun n'a été associé à des effets indésirables cliniquement graves.) |
| | Leucopénie | Aucun des patients évalués au cours de l'étude n'a développé de leucopénie (définie par un nombre de leucocytes < 2000). |

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Électrolytes | Baisse du sodium sérique (< 130 mEq/L) | 0,3 % des patients (Cette baisse n'a pas été jugée cliniquement pertinente, car deux patients n'ont présenté aucun symptôme clinique et le troisième cas de baisse de la natrémie était dû à une erreur de manipulation de l'échantillon au laboratoire.) |
| Tests fonctionnels hépatiques | ALAT augmentée (Modification cliniquement pertinente) | 0,6 % des patients |
| | ASAT augmentée (Modification cliniquement pertinente) | 0,4 % des patients |
| Tests de la fonction rénale | Azote uréique du sang augmenté (Modification cliniquement pertinente) | 0,4 % des patients |

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés en lien avec le cilazapril ou d'autres inhibiteurs de l'ECA administrés seuls, avec l'hydrochlorothiazide ou d'autres diurétiques thiazidiques administrés seuls et avec les combinaisons de ces agents.

Ils sont répartis dans les catégories de fréquence suivantes¹ :

| | |
|----------------|-------------------|
| Très fréquents | ≥ 1/10 |
| Fréquents | ≥ 1/100 et < 1/10 |
| Peu fréquents | < 1/100 |

¹Les valeurs approximatives de la fréquence sont basées sur la proportion de patients ayant signalé chaque réaction indésirable au cours des essais cliniques sur INHIBACE PLUS, qui comptaient en tout 1 097 sujets. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés lors des essais cliniques sur INHIBACE PLUS, mais qui ont été relevés chez des sujets recevant l'une des composantes seule, d'autres inhibiteurs de l'ECA, d'autres diurétiques thiazidiques ou provenant des rapports de pharmacovigilance sont classés dans la catégorie « peu fréquents », qui englobe les catégories « rares » (≥ 1/10000 et < 1/1000) et « très rares » (< 1/10000).

Il est possible que la fréquence des réactions indésirables imputables au cilazapril survenues chez des patients recevant l'association (cilazapril + hydrochlorothiazide) diffère de celle qui a été observée avec le cilazapril en monothérapie, pour les raisons suivantes : (i) différences entre les populations traitées par INHIBACE PLUS et celles traitées par INHIBACE; (ii) dose différente de cilazapril; (iii) effets propres à l'association administrée.

Effets indésirables du cilazapril

Les effets indésirables les plus fréquents du cilazapril sont les suivants : toux sèche, éruptions cutanées, hypotension, étourdissements, fatigue, céphalées, nausées, dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections cardiaques

Une hypotension marquée peut survenir en début de traitement par inhibiteurs 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 signalés 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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, pemphigoïde bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, urticaire, vascularite, réactions de photosensibilité, éruption cutanée, alopecie, onycholyse.

Fréquence inconnue : pseudoporphyrie

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés en présence d'une insuffisance cardiaque grave, d'une sténose des artères rénales ou de troubles rénaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Peu fréquents : dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë, hausse de la créatininémie, augmentation de l'azote uréique sanguin, hyperkaliémie, hyponatrémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Affections du système immunitaire

Peu fréquents : œdème de Quincke (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, la glotte, le larynx ou les voies digestives) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), anaphylaxie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), syndrome pseudo-lupique (symptômes : vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie et leucocytose).

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées.

Peu fréquent : pancréatite (fatale dans certains cas).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : neutropénie, agranulocytose (en particulier chez les patients insuffisants rénaux et chez ceux qui sont atteints de troubles vasculaires liés au collagène, comme le lupus érythémateux systémique et la sclérodermie), thrombopénie, anémie.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents : anomalies de certains paramètres de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT), hépatite cholestatique avec ou sans nécrose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux (parfois sévère).

Affections vasculaires

Fréquent : étourdissements.

Peu fréquent : hypotension — parfois sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue.

Effets indésirables de l'hydrochlorothiazide

Affections cardiaques

Peu fréquent : arythmies.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents : éruptions, photosensibilité, pseudoporphyrie, vascularite cutanée.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : dysfonction sexuelle.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquents : néphrite interstitielle, insuffisance rénale.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité (œdème de Quincke, anaphylaxie).

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées.

Peu fréquents : sécheresse de la bouche, sialoadénite, diminution de l'appétit.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : thrombopénie, anémie hémolytique, granulopénie.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : ictère cholestatique.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : crampes musculaires.

Affections oculaires

Peu fréquents : diminution du larmoiement, baisse de l'acuité visuelle.

Fréquence inconnue : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé

Affections psychiatriques

Peu fréquents : trouble du sommeil, dépression.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquents : pneumopathie interstitielle aiguë, œdème pulmonaire aigu, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Affections vasculaires

Peu fréquent : hypotension.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hypocalciurie, hypovolémie/déshydratation, alcalose métabolique, hyperglycémie, hyperuricémie, goutte, hypercholestérolémie (cholestérol total, C-LDL et C-VLDL), hypertriglycéridémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante avec les médicaments à base d'aliskirène 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Emploi concomitant avec des médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Une interaction avec l'alcool est possible (voir 9.3 Interactions médicament-comportement).

9.3 Interactions médicament-comportement

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir en cas de consommation d'alcool pendant un traitement avec INHIBACE PLUS. Par conséquent, l'alcool devrait être évité, en particulier à l'instauration du traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 5 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|--|
| Agents haussant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprime, ciclosporine, héparine, suppléments de potassium ou succédanés du sel renfermant du potassium) | EC, C | Une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par INHIBACE PLUS. Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtèrene, amiloride), les produits contenant du triméthoprime, la ciclosporine, l'héparine, les suppléments de potassium et les succédanés du sel renfermant du potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (voir 10.1 Mode d'action et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). | L'usage concomitant de cilazapril et d'agents haussant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprime, ciclosporine, héparine, suppléments potassiques ou succédanés du sel contenant du potassium) est déconseillé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si cette association s'avère nécessaire, il faut user de prudence et surveiller fréquemment la kaliémie en raison du risque d'hyperkaliémie grave. |
| Alcool, barbituriques, narcotiques | C | Risque de potentialisation de l'hypotension orthostatique. | Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout en début de traitement. |
| Amantadine | | L'administration simultanée d'amantadine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter les effets secondaires possibles de l'amantadine. | Surveillance étroite du patient à la recherche d'événements indésirables et adapter la posologie de l'un des deux médicaments en fonction des besoins. |
| Amphotéricine B | T | L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoqué par les diurétiques thiazidiques. | Surveiller la kaliémie. |
| Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) | EE | La coadministration d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut réduire davantage le taux sanguin de glucose, d'où le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus probable durant les premières semaines de coadministration et en présence d'insuffisance rénale. | Contrôler l'équilibre de la glycémie, prescrire un supplément de potassium, au besoin, pour maintenir une kaliémie normale et ajuster la posologie des antidiabétiques s'il y a lieu. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|---|--|
| | EE, EE* | <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 (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke.</p> | Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS |
| Agents antihypertenseurs | EC | <p>L'hydrochlorothiazide pourrait potentialiser l'action d'autres agents antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).</p> <p>Les patients qui prennent en même temps des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, particulièrement ceux qui prennent un diurétique depuis peu, peuvent parfois subir une baisse tensionnelle excessive après le début du traitement.</p> | Il est possible de réduire au minimum le risque d'effets hypotenseurs après la première dose de cilazapril soit en arrêtant le diurétique, soit en augmentant la consommation de sel avant l'instauration du traitement par le cilazapril. |
| Antinéoplasiques (cyclophosphamide, méthotrexate) | C | La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et majorer leurs effets myélosuppresseurs. | Surveiller de près le bilan hématologique des patients recevant cette association. Ajuster la posologie des cytotoxiques, au besoin. |

| Nom propre | Sour ce de preu ve | Effet | Commentaire clinique |
|--|-----------------------------|--|---|
| Chélateurs des acides biliaires (cholestyramine, colestipol) | EC | Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et réduisent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un thiazide 4 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires a réduit de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide. | Prendre le thiazidique entre 2 et 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur. Maintenir une séquence d'administration régulière. Surveiller la tension artérielle et majorer la dose du diurétique, au besoin. |
| Suppléments de calcium et de vitamine D | C | Les thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la résorption osseuse. | Surveiller la calcémie, surtout s'il y a prise concomitante de fortes doses de supplément calcique. Réduire la dose ou arrêter la prise de suppléments de calcium ou de vitamine D, au besoin. |
| Carbamazépine | C | La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement importante. L'usage concomitant avec des diurétiques thiazidiques risque de potentialiser l'hyponatrémie. | Surveiller la natrémie. Faire preuve de vigilance. |
| Corticostéroïdes et corticostimuline (ACTH) | T | Une amplification de la perte d'électrolytes, surtout une hypokaliémie, peut survenir. | Surveiller la kaliémie et ajuster la dose des médicaments, au besoin. |
| Ciclosporine | C | La prise concomitante de ciclosporine et d'hydrochlorothiazide accroît le risque d'hyperuricémie et de goutte. | Surveiller la fonction rénale, les électrolytes sériques, le taux d'acide urique et la concentration sanguine de ciclosporine. Sa signification est inconnue. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|--|--|
| Digoxine | EC | <p>Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni hausse de la concentration plasmatique de digoxine) n'a été observée 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.</p> <p>Des perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) provoquées par les thiazidiques peuvent accroître le risque de toxicité de la digoxine, d'où le risque d'arythmies fatales.</p> | <p>Faire preuve de vigilance lors de la coadministration d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller le taux sérique de potassium, car une hypokaliémie due au thiazidique peut survenir durant un traitement par INHIBACE PLUS et accroître le risque d'arythmies associé à la digoxine. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de thiazidique s'il y a lieu.</p> |
| Anticholinergiques (atropine) et agents prokinétiques (métoprolol, dompéridone) | EC, T | <p>Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en réduisant la motilité gastro-intestinale et la vidange gastrique. À l'inverse, les prokinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des thiazidiques.</p> | <p>Ajuster la dose du thiazidique, au besoin.</p> |
| Sels d'or | C | <p>Des cas isolés de réactions nitroïdes (rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés durant une auro-thérapie (aurothiomalate sodique injectable) combinée à un inhibiteur de l'ECA.</p> | <p>Faire preuve de prudence lorsque INHIBACE PLUS est administré en concomitance avec des sels d'or.</p> |
| Antigoutteux (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase) | T, ECR | <p>L'hyperuricémie induite par le thiazidique peut compromettre le traitement de la goutte par l'allopurinol ou le probénécide. La coadministration d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol risque de majorer l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.</p> | <p>Ajuster la posologie des médicaments antigoutteux, au besoin.</p> |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|---|---|
| Produits de contraste iodés | | En cas de déshydratation causée par l'hydrochlorothiazide, une insuffisance rénale aiguë est plus probable, surtout si de fortes doses de produit de contraste iodé sont administrées. | Il faut conseiller au patient d'absorber une quantité suffisante de liquide et rechercher des symptômes de déshydratation avant de commencer l'administration d'un produit de contraste contenant de l'iode. En outre, il est recommandé de vérifier le taux de sodium sérique et la fonction rénale. |
| Lithium | EC | Des hausses réversibles de la concentration sérique de lithium ont été observées 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 neurologiques, des anomalies ECG et une insuffisance rénale, sont survenus chez des patients sous inhibiteur 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. | En général, éviter la coadministration de lithium avec des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA. L'association cilazapril-lithium n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, effectuer des contrôles fréquents du taux sérique de lithium. |
| Produits médicaux pouvant provoquer des torsades de pointes | | L'hydrochlorothiazide peut provoquer une hypokaliémie. | À cause du risque d'hypokaliémie, administrer l'hydrochlorothiazide avec précaution aux patients qui prennent des médicaments susceptibles de produire des torsades de pointes : <ul style="list-style-type: none"> • antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|--|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) • certains antipsychotiques (thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol) <p>ou d'autres produits médicinaux, par exemple, bépridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, kétansérine, pentamidine et terfénaire.</p> |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris Aspirine ≥ 3 g/jour | EC | La rétention hydrosodée produite par les AINS neutralise les effets diurétiques et antihypertenseurs des thiazidiques. | Faire preuve de prudence, surtout si l'association est administrée à des personnes âgées. Bien hydrater les patients et les garder sous surveillance afin de déceler les signes de détérioration de l'insuffisance cardiaque ou de la fonction rénale ou d'effet hypotenseur insuffisant après l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|------------|------------------|--|----------------------|
| | | <p>Lorsque des inhibiteurs de l'ECA, y compris INHIBACE PLUS, sont administrés en même temps que des AINS (acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué. La coadministration d'un inhibiteur de l'ECA comme INHIBACE PLUS et d'un AINS peut accroître le risque d'altération de la fonction rénale, avec possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, et augmenter la kaliémie, surtout en présence d'une atteinte rénale préexistante. L'adjonction de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des patients hypertendus n'a pas eu d'effet hypotenseur, mais l'administration d'indométhacine (50 mg deux fois par jour) à des patients hypertendus sous cilazapril (2,5 mg une fois par jour) n'a pas atténué l'effet antihypertenseur du cilazapril. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients traités par le cilazapril avant l'administration d'un AINS. Aucune interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine n'a été mise en évidence.</p> | |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|--|--|
| | | La diminution du débit sanguin rénal résultant de l'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS et la réduction de la filtration glomérulaire induite par les thiazidiques peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë. Les insuffisants cardiaques seraient particulièrement à risque. | |
| Autres agents antihypertenseurs | EC | <p>Un effet additif peut survenir lorsque INHIBACE PLUS est administré avec d'autres agents antihypertenseurs (diurétiques, bêta-bloquants).</p> <p>Les agents influant sur l'activité sympathique (ganglioplégiques ou adrénolytiques) sont à utiliser avec prudence.</p> <p>Les agents sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.</p> | Amorcer le traitement d'association à faible dose et avec prudence. Il est recommandé de surveiller de près la tension artérielle et d'envisager un ajustement de la dose ou du schéma posologique, au besoin. |
| Amines vasopressives (noradrénaline) | | Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit diminuée. | La signification clinique de cet effet n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation. |
| Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (citalopram, escitalopram, sertraline) | T, C | L'emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser une hyponatrémie. | Surveiller la natrémie. Utiliser avec vigilance. |
| Myorelaxants dérivés du curare (tubocurare) | C | Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à certains relaxants musculaires, par exemple les dérivés du curare. | Éviter la coadministration de myorelaxants non dépolarisants à cause du risque de potentialisation et de prolongation de l'effet myorelaxant. |

| Nom propre | Sour ce de preu ve | Effet | Commentaire clinique |
|---|-----------------------------|---|---|
| Tétracycline | C | La toxicité de la tétracycline serait accrue lorsqu'elle est administrée avec des diurétiques thiazidiques. | Si des signes indicatifs de toxicité sont observés, une diminution de la dose ou l'arrêt d'un des deux médicaments peut être nécessaire. |
| Topiramate | EC | Effet hypokaliémiant additif. Hausse possible de la concentration sérique de topiramate provoquée par le thiazidique. | Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Prescrire un supplément de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin. |
| Antidépresseurs tricycliques Antipsychotiques Anesthésiques Narcotiques | C | L'usage concomitant d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale ou celui d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une plus forte baisse tensionnelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). | Il est recommandé de surveiller de près la tension artérielle et d'envisager un ajustement de la dose ou du schéma posologique, au besoin. |
| Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène | EC | Le blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. | Voir 2 CONTRE-INDICATIONS,9.1 Interactions médicamenteuses graves et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. |
| Association sacubitril/valsartan | C | L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de l'association sacubitril/valsartan augmente le risque d'œdème de Quincke. | L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). |
| Inhibiteurs de mTOR | C, ECR | L'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'ECA et | Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. |

| Nom propre | Sour ce de preu ve | Effet | Commentaire clinique |
|------------|-----------------------------|---|----------------------|
| | | d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke. | |

Légende : C = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique; EE = études épidémiologiques

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

INHIBACE PLUS (cilazapril et hydrochlorothiazide) associe l'action d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le cilazapril, à celle d'un agent diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide, pour le traitement de l'hypertension. Les effets antihypertenseurs de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide sont supérieurs à ceux de l'une ou l'autre des composantes administrée seule, de sorte que le pourcentage de patients hypertendus répondant de façon satisfaisante au traitement est plus élevé.

Cilazapril : le cilazapril supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone et diminue de ce fait les tensions artérielles systolique et diastolique en positions couchée et debout. La rénine est une enzyme qui est libérée dans la circulation par les reins pour stimuler la production d'angiotensine I, un décapeptide inactif. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone, entraînant une rétention hydrosodée. Après absorption, le cilazapril, un promédicament, est hydrolysé en cilazaprilate, son métabolite actif, qui inhibe l'ECA et empêche ainsi la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Dans les deux heures qui suivent l'administration de doses thérapeutiques de cilazapril, plus de 90 % de l'activité plasmatique de l'ECA est inhibée. L'activité rénine plasmatique (ARP) et les concentrations d'angiotensine I sont augmentées, alors 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 des limites de la normale au cours d'un traitement par le cilazapril. Les valeurs moyennes de la kaliémie ont augmenté de 0,02 mEq/L chez les patients dont la créatininémie de base était normale et de 0,11 mEq/L lorsque celle-ci était élevée. La prise simultanée de diurétiques d'épargne potassique peut faire hausser la kaliémie.

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

Hydrochlorothiazide : l'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur qui entrave la réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il stimule l'élimination du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes. La natriurie peut s'accompagner d'une certaine perte de potassium et de bicarbonate. Bien que l'hydrochlorothiazide soit surtout un agent salidiurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce une action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, action qui

semble relativement spécifique pour le mécanisme rénal de réabsorption tubulaire. Sa concentration dans les érythrocytes et le cerveau ne semble pas suffisante pour y entraver l'activité de l'anhydrase carbonique.

L'hydrochlorothiazide est utile pour le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme adjuvant à d'autres médicaments antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'influe pas sur la tension artérielle normale. Le mode d'action expliquant l'effet antihypertenseur est incertain. On a postulé que l'hydrochlorothiazide abaisserait la teneur en sodium des cellules musculaires lisses des artérioles et diminuerait la réponse à la noradrénaline.

10.2 Pharmacodynamie

Cilazapril : le cilazapril agit habituellement en dedans d'une heure et son effet maximum s'observe dans un délai de trois à sept heures après l'administration. La fréquence cardiaque en positions couchée et debout reste inchangée. Aucune tachycardie réflexe n'a été observée. De faibles modifications de la fréquence cardiaque, sans portée clinique, peuvent survenir.

Aux doses recommandées, l'effet antihypertenseur du cilazapril dure jusqu'à 24 heures. Chez certains patients, la baisse de la tension artérielle peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On mesurera la tension artérielle après deux à quatre semaines de traitement et ajustera la dose, au besoin. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours d'un traitement au long cours. Aucune montée rapide de la tension artérielle n'a été enregistrée après le retrait brusque du cilazapril.

L'effet hypotenseur du cilazapril serait moins prononcé chez les personnes de race noire. Cette différence de réponse n'est plus apparente lorsque le cilazapril est coadministré avec l'hydrochlorothiazide.

Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal ont été généralement stationnaires avec le cilazapril.

Hydrochlorothiazide : l'administration d'hydrochlorothiazide stimule l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui entraîne une diminution de la kaliémie. En bloquant l'axe angiotensine-aldostérone, le cilazapril atténue la perte de potassium associée à l'usage d'un diurétique. Son emploi concomitant avec l'hydrochlorothiazide accroît son effet antihypertenseur grâce à des mécanismes complémentaires.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution du cilazapril : le cilazapril est bien absorbé après administration orale et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate, par hydrolyse de l'ester. 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 figurent au Tableau 6.

Tableau 6 - Pic plasmatique du cilazapril et du cilazaprilate et délai d'obtention

| Dose orale | Cilazapril | | Cilazaprilate | |
|------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | C _{max} (ng/ml) | t _{max} (h) | C _{max} (ng/ml) | t _{max} (h) |
| (mg) | | | | |
| 0.5 | 17.0 | 1.1 | 5.4 | 1.8 |
| 1.0 | 33.9 | 1.1 | 12.4 | 1.8 |

| Dose orale | Cilazapril | | Cilazaprilate | |
|------------|------------|-----|---------------|-----|
| | | | | |
| 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 maximale 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.

Métabolisme et élimination du cilazapril : 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 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 suivant l'administration intraveineuse de 2,5 mg de cilazaprilate. Ces données suggèrent que la liaison du cilazaprilate à l'ECA est saturable. La phase d'élimination initiale correspond à la clairance du médicament libre. Durant la phase d'élimination terminale, presque tout le médicament est lié à l'enzyme. Après l'administration orale de 0,5, 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 durant la phase d'élimination terminale après la dernière dose est de 53,8 heures. La demi-vie efficace d'accumulation du cilazaprilate est de 8,9 heures.

Absorption et distribution de l'hydrochlorothiazide : l'action diurétique débute dans les 2 heures suivant l'administration orale et atteint son maximum en 4 heures environ. La durée d'action oscille entre 6 et 12 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hémato-encéphalique, et passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination de l'hydrochlorothiazide : l'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est éliminé rapidement par le rein. L'analyse des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide pendant 24 heures a révélé que la demi-vie plasmatique varie entre 5,6 et 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée en 24 heures.

Absorption de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide : l'administration concomitante de cilazapril et d'hydrochlorothiazide exerce peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de l'un ou l'autre des médicaments. Le comprimé contenant l'association est bioéquivalent à l'administration concomitante des deux composantes séparées.

Après l'administration orale de INHIBACE PLUS, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont systématiquement atteintes dans les 2 heures qui suivent. La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide administré par voie orale est d'environ 65 % d'après les concentrations retrouvées dans l'urine. L'hydrochlorothiazide est éliminé par les reins en grande partie sous forme inchangée, et sa demi-vie se situe entre 7 et 11 heures.

Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) pour le cilazaprilate et l'hydrochlorothiazide augmentent proportionnellement aux doses de la forme pharmaceutique associant le cilazapril et l'hydrochlorothiazide. Les paramètres pharmacocinétiques du cilazaprilate ne sont pas modifiés en présence de doses croissantes de la composante hydrochlorothiazide. L'administration concomitante du cilazapril avec l'hydrochlorothiazide n'exerce aucun effet sur la biodisponibilité du cilazaprilate, du cilazapril ou de l'hydrochlorothiazide. L'administration du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide en présence d'aliments allonge de 1,5 heure le délai d'obtention des concentrations maximales (T_{max}) de cilazaprilate et diminue de 24 % la C_{max} de celui-ci; elle retarde en outre de 1,4 heure le T_{max} et diminue de 14 % la C_{max} de l'hydrochlorothiazide, mais elle n'exerce aucun effet sur la biodisponibilité globale de l'une ou l'autre de ces substances comme en témoignent les valeurs de l'ASC (0→24), ce qui indique une influence sur la vitesse d'absorption, mais non sur le degré d'absorption.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : après l'administration de 1 mg de cilazapril à des volontaires sains âgés et jeunes, les sujets âgés avaient des concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et des aires sous la courbe plus élevées (de 39 et 25 % respectivement), mais une clairance totale et une clairance rénale plus faibles (de 20 et 28 % respectivement) que les sujets plus jeunes.
- **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 57 et 28 % plus élevées et sont obtenues 30 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 diminuées 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.
- **Origine ethnique** : Les inhibiteurs de l'ECA sont moins efficaces comme antihypertenseurs chez les sujets de race noire d'origine africaine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température entre 15 et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé.

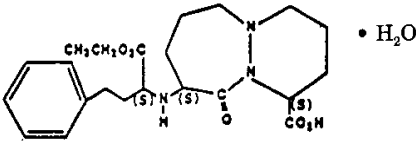
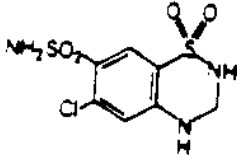
La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite le plus possible. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ni avec les ordures ménagères. Utiliser les « circuits de collecte » municipaux si possible.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes de manipulation particulières pour ce médicament.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

| Substance pharmaceutique : | monohydrate de cilazapril | hydrochlorothiazide |
|--|--|---|
| Nom propre : | monohydrate de cilazapril | hydrochlorothiazide |
| Nom chimique : | monohydrate de l'acide 9(s)-[1(s)-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropylamino]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo [1,2-a] [1,2] diazépine-1(s)-carboxylique | dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1 |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ •H ₂ O 435,52 | C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂ 297,72 |
| Formule de structure : |  |  |
| Propriétés physicochimiques : | <p>Le cilazapril est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.</p> <p>La solubilité dans l'eau (25 ° C) est de 0,5 g / 100 ml.</p> <p>- pka1, pka2 : 3,3 et 6,4</p> <p>- pH (suspension à 1 %) :4,9</p> <p>- Coefficient de partage : 0.8 (octanol-tampon à pH 7,4 à 22 °C)</p> <p>- Point de fusion: 98 °C avec décomposition</p> | <p>L'hydrochlorothiazide est un composé cristallin blanc ou pratiquement blanc.</p> <p>Il est pratiquement insoluble dans l'eau.</p> <p>- pka1, pka2 : 7,9 et 9.2</p> <p>- Point de fusion :131 °C avec décomposition</p> |

14 ESSAIS CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

Dans le cadre 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 au niveau de plusieurs artères et veines.

In vivo, les doses de cilazapril ou de cilazaprilate requises pour diminuer de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine sont résumées au tableau 7.

| Tableau 7 DE ₅₀ pour le cilazapril et 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, surrénalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale controlatérale | DE ₅₀ : 0,44 μ mol/kg voie i.v. | DE ₅₀ : 0,06 μ mol/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 (0,084 μ mol/kg) voie i.v. | – |

Chez les rats SHR anesthésiés, l'administration de 0,06 µmol/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 animaux expérimentaux. Chez le rat génétiquement hypertendu (SHR : *spontaneously hypertensive rat*), des doses orales uniques de 10 et de 30 mg/kg de cilazapril ont réduit la tension artérielle systolique pendant plus de 6 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. Lors d'une administration biquotidienne, la dose orale la plus faible capable de diminuer la tension artérielle systolique était de 1 mg/kg. On a observé des diminutions de la tension artérielle systolique 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 6 heures. La diminution maximale de la tension artérielle systolique chez les chiens hypovolémiques normotendus conscients était semblable à celle observée chez les chiens normovolémiques porteurs d'une hypotension d'origine rénale.

Les modifications de la fréquence cardiaque accompagnant l'effet antihypertenseur 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 observé aucune modification du débit cardiaque, de l'index cardiaque, du débit systolique ou de la fréquence cardiaque. Les changements hémodynamiques et les modifications du flux sanguin ont été semblables après l'administration aiguë ou répétée (deux fois par jour pendant deux semaines) de 1 mg/kg de cilazapril. On a cependant constaté des hausses additionnelles du flux sanguin dans les poumons, l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et le thymus.

Chez le chien conscient, l'administration orale de 3 mg/kg de cilazapril n'a exercé aucun effet sur la pression ventriculaire gauche ni sur la force de contraction cardiaque, mais l'administration orale de 10 mg/kg a exercé des effets marginaux. À ces doses, on a constaté de légères diminutions du débit sanguin dans l'aorte abdominale et de la fréquence cardiaque. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 0,03-1 mg/kg de cilazapril a donné lieu à 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 respectivement 15, 12, 31, 40 et 12 %. Chez le chien anesthésié présentant une insuffisance cardiaque ischémique, des doses intraveineuses de cilazaprilate (0,1-1 mg/kg) ont réduit la résistance

périphérique totale, la pression télédiastolique ventriculaire gauche, le paramètre dp/dt et la pression sanguine aortique moyenne. Le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, la pression artérielle pulmonaire et la pression auriculaire droite sont demeurés inchangés.

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

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

Le cilazaprilate est produit rapidement chez toutes les espèces, et le pic sérique est obtenu 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 0,5-3,5 heures et à 12-68 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 reliées au médicament se limite en grande partie aux organes excréteurs, 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 3 jours.

L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, en particulier le foie et le rein.

L'élimination est rapide chez toutes les espèces. Plus de 90 % de la quantité totale retrouvée dans l'urine 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.

Pharmacologie de l'hydrochlorothiazide : l'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion rénale de sodium et de chlore en quantités à peu près équivalentes, avec un volume correspondant d'eau, et entraîne une perte simultanée, habituellement minime, de bicarbonate. L'hydrochlorothiazide diminue légèrement l'excrétion d'ammoniaque, d'où une hausse possible de l'ammoniémie. L'excrétion de potassium est légèrement augmentée, l'excrétion de calcium abaissée et l'excrétion de magnésium accrue.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein. Son élimination est quelque peu ralentie par l'administration concomitante de probénécide, sans toutefois que la diurèse soit réduite.

Pour obtenir des renseignements complets sur la pharmacologie de l'hydrochlorothiazide, veuillez consulter la monographie des produits hydrochlorothiazidiques.

Pharmacologie de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide : compte tenu de la vaste expérience préclinique et clinique accumulée avec le cilazapril et l'hydrochlorothiazide séparément, ainsi qu'avec l'hydrochlorothiazide en association avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, seules des études restreintes ont été entreprises pour étudier spécifiquement la pharmacologie préclinique de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide.

Tableau 8
Étude de pharmacologie préclinique : cilazapril-hydrochlorothiazide

| Étude | Espèce | Voie d'administration | Dose (mg/kg) | Résultats/observations |
|--|--|-----------------------|------------------------------|---|
| Effets de l'HCTZ sur le cilazapril Modulation par l'HCTZ de l'effet antihypertenseur du cilazapril chez des rats génétiquement hypertendus | Rats SHR mâles soumis à une destruction unilatérale de la médullosurrénale et à une surrénalectomie controlatérale | Orale | 10 (cilazapril) 30 (HCTZ) | L'HCTZ seul n'a exercé aucun effet sur la tension artérielle, mais il a accru de façon significative (allant jusqu'à 24 mm Hg) la baisse tensionnelle produite par le cilazapril. |

Tableau 9
Pharmacocinétique et toxicocinétique de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide

| Étude | Espèce | Description | N | Dose, voie d'administration et forme | Conclusions |
|-------|---------|----------------------------------|-------------|---|--|
| 1 | Rat | Étude de toxicité orale – 6 mois | 10 x 6M, 6F | cilazapril-hydrochlorothiazide : 0 (véhicule), 0,45 (0,2/0,25), 4,95 (2,2/2,75), 56,0 (24,9/31,1), 2,7 (0,2/2,5), 29,7 (2,2/27,5), 337,5 (25,0/312,5) cilazapril seul : 25,0; hydrochlorothiazide seul : 31,0 et 312,5; orale, suspension | Aucune accumulation de CLZ ¹ ni d'HCTZ ² après des doses répétées de chacun des médicaments administré seul. Quand on a administré l'association CLZ-HCTZ, on a observé une augmentation de l'accumulation d'HCTZ en fonction de la dose. L'HCTZ n'a pas modifié le sort du CLZ lorsque ces médicaments ont été coadministrés. |
| 2 | Babouin | Étude de toxicité – 13 semaines | 7 x 2M, 2F | 0, 6,75 (0,5/6,25), 40,5 (3,0/37,5), 270 (20/250), 6,25 (0/6,25), 37,5 (0/37,5), 250 (0/250); orale, suspension | L'administration de l'association CLZ-HCTZ en proportion 1:125 à raison de 40,5 ou 270 mg/kg/jour a entraîné une diminution de la clairance plasmatique de l'HCTZ et une légère diminution |

| Tableau 9 Pharmacocinétique et toxicocinétique de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide | | | | | |
|---|---------|---------------------------------|------------|--|---|
| | | | | | de la clairance du CLZT ³ au jour 7. |
| 3 | Babouin | Étude de toxicité – 26 semaines | 4 x 2M, 2F | 0, 1,125 (0,5/0,625), 6,75 (3,0/3,75), 45 (20/25); orale, suspension | Le sort du CLZT et de l'HCTZ est demeuré en grande partie inchangé pendant les 26 semaines de traitement. |

¹ Cilazapril

² Hydrochlorothiazide

³ Cilazaprilate

| Tableau 10 Toxicité aiguë du cilazapril | | | |
|--|-------|-----------------------|--|
| Espèce | Sexe | Voie d'administration | DL ₅₀ approximative (mg/kg) |
| Souris | M | p.o. | 4 600 |
| | F | p.o. | 2500 - < 5 000 |
| | M + F | i.v. | > 250 |
| | M | i.p. | 1600 |
| | 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, posture cyphotique, ptialisme, vomissements et coloration du pelage facial.

| Tableau 11 Toxicité aiguë de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide | | | |
|--|------|-----------------------|--|
| Espèce | Sexe | Voie d'administration | Observations et DL ₅₀ (mg/kg) |
| Souris | M | p.o. ¹ | CLZ ⁴ + HCTZ ⁵ (6:10) = 3 500 (exprimée sous forme de la composante CLZ) CLZ = 3300 HCTZ > 8 300 |

| | | | |
|---------------|-------|--|--|
| Souris Rat | M + F | p.o. ² p.o. ³ | Aucune mort et aucune observation clinique notée |
|---------------|-------|--|--|

¹ *Gavage*

² *Capsule - 50 capsules/kg (souris)*

³ *Capsule - 30 capsules/kg (rat)*

⁴ *Cilazapril*

⁵ *Hydrochlorothiazide*

Tableau 12
Toxicité chronique du cilazapril

| Espèce (n^{bre}/groupe) | Durée de l'étude | Dose administrée (mg/kg/jour) | Voie | Observations |
|--|-----------------------------|--|-------------|---|
| Rat (8M + 8F) | 2 semaines | 0, 2, 6, 20 | i.v. | Tous les groupes : enflure 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 (de 2 à 3 fois plus élevée). 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; augmentation de l'incidence de cellules de tubules rénaux dans l'urine (femelles). |
| Rat (16M + 16F) | 4 semaines | 25, 125, 625 | p.o. | Tous les groupes : ptyalisme; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité (mâles). 125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (mâles, seulement à 125 mg/kg/jour); légères diminutions du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (mâles); très léger épaissement de la paroi des artérioles afférentes des glomérules rénaux (mâles) (1/10 à 125 mg/kg/jour, 6/10 à 625 mg/kg/jour). 625 mg/kg/jour : hausse de l'azote uréique sanguin (1,5 fois) (mâles); diminution du nombre de CNMO ¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles). |
| Singe ouistiti (3/6M + 3F) | 4 semaines | 0, 5, 15, 50 | p.o. | 15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. 50 mg/kg/jour : augmentation de l'urée plasmatique (2 fois), des ions K ⁺ et du cholestérol; augmentation de l'incidence de cellules de tubules rénaux dans l'urine. |
| Rat (16M + 16F) | 13 semaines | 0, 10, 50, 250 | p.o. | Tous les groupes : très légères hausses du volume des urines et diminution de la densité (mâles). 50 et 250 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral liée à la dose (mâles, seulement à 50 mg/kg/jour); hausse de l'azote uréique sanguin (2 fois) (mâles); léger épaissement de la paroi des artérioles afférentes des glomérules rénaux (10/30). 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). |
| Singe cynomolgus (4M + 4F) | 13 semaines | 0, 2,5, 25, 50 | p.o. | 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 liée à la dose. 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. |
| Singe babouin (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 et 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. |

| Tableau 12 Toxicité chronique du cilazapril | | | | |
|--|---------------------|--|------|---|
| Espèce (n ^{bre} /groupe) | Durée de l'étude | Dose administrée (mg/kg/jour) | Voie | Observations |
| 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 artérioles 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 à 13 semaines); sclérose (2 animaux à 26 semaines). |
| 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 glomérulaires (13 et 26 semaines). 50 mg/kg/jour : six morts (dont deux qui étaient non reliées au traitement); instabilité; inactivité; ptyalisme; 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 à 13 semaines à 100 mg/kg) (4/10 après 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; diminution de l'osmolalité; augmentation de l'incidence de cylindres protéiniques (semaine 52); légère hausse du poids des surrénales et de la thyroïde. |
| Rat (35M + 35F) | 78 semaines | 0, 0,5, 4, 40 | p.o. | Tous les groupes : légères réductions du gain pondéral. 4 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; réduction minime de la consommation de nourriture; augmentation de l'azote uréique sanguin (2 fois) (mâles). 40 mg/kg/jour : augmentation de la consommation d'eau; légère augmentation du nombre total de globules blancs (mâles); augmentation du volume des urines (mâles); kystes rénaux de surface irrégulière (7/40 à 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 de la paroi des artérioles afférentes des glomérules; changements semblables, mais moins fréquents observés dans le groupe ayant reçu la dose moyenne. |

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse

Toxicologie de l'hydrochlorothiazide : pour obtenir des renseignements complets sur la toxicologie de l'hydrochlorothiazide, prière de consulter la monographie d'HYDRODIURIL (Merck Sharp & Dohme Canada).

L'hydrochlorothiazide s'est révélé relativement peu toxique lors des études de toxicité aiguë et chronique. Au cours des études de toxicité aiguë menées chez la souris, la DL₅₀ était supérieure à 10 000 mg/kg après administration par voie orale sous forme de suspension; elle était de 884 mg/kg après administration intraveineuse. Dans les études de toxicité aiguë menées chez le rat, la DL₅₀ était supérieure à 10 000 mg/kg après administration par voie orale sous forme de suspension; elle était de 3 130 mg/kg après administration par voie intrapéritonéale sous forme de suspension. Dans les études de toxicité aiguë menées par voie intraveineuse, la DL₅₀ était de 461 mg/kg chez le lapin et d'environ 1 000 mg/kg chez le chien. Les chiens ont toléré au moins 2 000 mg/kg par voie orale sans manifester de signes de toxicité.

Dans les études de toxicité subaiguë par voie orale menées chez le rat, l'administration de 500, 1 000 et 2 000 mg/kg/jour sous forme de suspension cinq jours par semaine pendant trois semaines n'a entraîné aucun signe d'effet médicamenteux. Trois rats ayant reçu 2 000 mg/kg/jour de sel sodique d'hydrochlorothiazide sont morts après le cinquième jour. Ces morts ont été attribuées à une pneumonie. Aucun signe d'effet médicamenteux n'a été observé chez les autres animaux. Chez les chiens ayant reçu des doses de 250, 500 et 1 000 mg/kg sept jours par semaine pendant huit semaines, aucun signe macroscopique d'effet médicamenteux n'a été noté, à l'exception d'un déséquilibre électrolytique.

Les études de toxicité chronique par voie orale menées chez le rat au moyen de doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour administrées cinq jours par semaine pendant 26 semaines n'ont révélé aucun signe d'effet médicamenteux, et aucun changement relié au médicament n'a été décelé au moment de l'autopsie. Les chiens ont reçu des doses orales de 0, 125 et 250 mg/kg/jour cinq jours par semaine pendant 26 semaines, suivies de 500 mg/kg/jour pendant sept semaines, après quoi ils ont bénéficié d'une fenêtre thérapeutique de onze semaines avant que ne reprenne l'administration de 500 mg/kg/jour à raison de sept jours par semaine pendant huit semaines. L'examen macroscopique a révélé une légère diminution de la kaliémie et de faibles quantités de précipité cristallin jaune dans la vessie de deux des douze chiens. Les études histomorphologiques n'ont pas révélé de changements reliés au médicament.

| Tableau 13 Toxicité chronique (cilazapril-hydrochlorothiazide) | | | |
|---|---|--|--|
| Espèce (n ^{bre} /groupe) | Durée de l'étude | Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration | Effets |
| Rat (6M ¹ + 6F ²) | 2 semaines | 0 (témoin, véhicule seulement), intubation a) CLZ ³ + HCTZ ⁴ (1:5) : 0,2 + 1; 2,5 + 12,5; 50 + 250 b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : 0,2 + 2,5; 2,5 + 31,3; 50 + 625 c) HCTZ - 625 | a) CLZ + HCTZ (1 : 5) : <u>2,5 + 12,5</u> : légère diminution de la natrémie et de la chlorémie (M); augmentation du poids relatif des reins (F). <u>50 + 250</u> : diminution du gain pondéral, de la consommation de nourriture, de la natrémie et de la chlorémie; - hausse de l'azote uréique sanguin et du poids relatif des reins; - légères augmentations de la glycémie (F); - lésions nécrosées de la muqueuse glandulaire de l'estomac. b) CLZ + HCTZ (1:12.5) : <u>2,5 + 31,3</u> : légère diminution de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie; - diminution de la triglycéridémie (M) et augmentation du poids relatif des reins (F). <u>50 + 625</u> : diminution du gain pondéral, de la consommation de nourriture et de la calcémie (M); diminution de la natrémie, de la chlorémie, de la kaliémie et de la triglycéridémie (M); - hausse de la valeur relative de la glycémie (M) et de l'azote uréique sanguin; - augmentation du poids relatif des reins (F), du poids absolu et relatif des surrénales (M) et du poids relatif des ovaires; - lésions nécrosées de la muqueuse glandulaire de l'estomac. c) HCTZ - <u>625</u> : baisse de la kaliémie (M et F) et de la chlorémie (F). |
| Rat (12M + 12F) | 26 semaines | 0 (témoin, véhicule seulement), intubation a) CLZ + HCTZ (1:1,25) : 0,2 + 0,25; 2,2 + 2,75; 25 + 31 b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : 0,2 + 2,5; 2,2 + 27,5; 25 + 312,5 c) CLZ - 25 d) HCTZ - 31; 312,5 | a) CLZ + HCTZ (1:1,25) : <u>2,2 + 2,75</u> : légère diminution de la natrémie et de la chlorémie (F); diminution du poids absolu du cœur (M). <u>25 + 31</u> : légère diminution de la densité urinaire (M); augmentation de l'azote uréique sanguin (41 % chez les femelles, presque doublée chez les mâles), diminution de la natrémie et de la chlorémie, diminution de la calcémie (M). - augmentation du poids relatif des reins (M) et diminution du poids relatif du cœur (M); - hypertrophie et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et hypertrophie des artérioles rénales afférentes. b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : <u>2,2 + 27,5</u> : diminution du gain pondéral (mâles); augmentation de l'azote uréique sanguin (21 % chez les femelles et 39 % chez les mâles); légère diminution de la natrémie et de la chlorémie; augmentation du poids relatif des reins et diminution du poids absolu du cœur (M). <u>25 + 312,5</u> : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture; légère diminution de la densité urinaire (M); hausse de l'azote uréique sanguin (60 à 100 %); diminution de la natrémie et de la chlorémie; diminution de la triglycéridémie et de la calcémie (M); augmentation du poids des reins et diminution du poids absolu du cœur (M); augmentation du poids relatif de la thyroïde (F); hypertrophie et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et hypertrophie des artérioles rénales afférentes. c) CLZ - <u>25</u> : augmentation de 38 % de l'azote uréique sanguin (M) et diminution de la natrémie; hypertrophie et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et hypertrophie des artérioles rénales afférentes. d) HCTZ - <u>31</u> : diminution de la natrémie (F), de la chlorémie et de la kaliémie. <u>312,5</u> : diminution de la natrémie (F), de la kaliémie et de la chlorémie; augmentation du poids absolu et relatif des reins et de la thyroïde (F). |
| Babouin (6M + 6F) | 26 semaines (période de récupération de 8 semaines pour 2/sexe/groupe) | 0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:1,25) : 0,5 + 0,625; 3 + 3,75; 20 + 25 p.o. (gavage) | CLZ + HCTZ (1:1.25) <u>3 + 3,75</u> - diminution réversible du gain pondéral (M), diminution de la densité urinaire; - légère hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires des reins. |

| Tableau 13 Toxicité chronique (cilazapril-hydrochlorothiazide) | | | |
|---|---------------------|---|--|
| Espèce (n ^{bre} /groupe) | Durée de l'étude | Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration | Effets |
| | | | <u>20 +</u> <u>25</u> <ul style="list-style-type: none"> - diminution du gain pondéral et de la motricité; - réduction réversible du taux d'érythrocytes et augmentation réversible de l'azote uréique sanguin, de la créatininémie et de la calcémie; - diminution de la densité urinaire et de la phosphatémie; - hypertrophie des artérioles afférentes des glomérules rénaux. |

¹ Mâles

² Femelles

³ Cilazapril

⁴ Hydrochlorothiazide

Cancérogénicité :

Pouvoir cancérogène du cilazapril : une étude sur le pouvoir cancérogène du cilazapril a été menée pendant 88 semaines chez des souris qui ont reçu initialement 5, 25 ou 100 mg/kg/jour pendant 11 semaines, après quoi la posologie a été réduite à 1, 7 ou 50 mg/kg/jour. Une autre étude a été effectuée chez des rats, qui ont reçu 0,5, 4 ou 40 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Une hypertrophie des artéριοles afférentes glomérulaires et des artères interlobulaires du rein, ainsi qu'une augmentation de la néphropathie corticale ont été les seules anomalies enregistrées. On les a observées dans les deux études chez les groupes traités par les doses moyennes et élevées.

Pouvoir cancérogène de l'hydrochlorothiazide : Des études expérimentales ont fait ressortir des données mitigées sur le pouvoir cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris. En effet, une étude a mis en lumière des cas d'adénomes hépatiques chez des rats mâles ayant reçu les doses les plus élevées et un cas de phéochromocytome surrénal chez un rat, mais ces résultats n'ont pas été observés dans une seconde étude. Les données actuelles sont inadéquates et ne permettent donc pas de tirer une conclusion claire quant au pouvoir cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez l'animal.

Génotoxicité :

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

Pouvoir mutagène de l'hydrochlorothiazide : Le pouvoir mutagène a été évalué dans le cadre d'une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Même si certains résultats positifs sont ressortis des épreuves *in vitro*, tous les résultats des épreuves *in vivo* étaient négatifs. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine attribuables aux UVA dans les épreuves *in vitro* ainsi que dans la peau de souris ayant reçu ce traitement par voie orale. Cela permet donc de conclure que même si les épreuves *in vivo* n'ont révélé aucune mutagénicité, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. De plus, son action photosensibilisante pourrait être associée à un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome.

Pouvoir mutagène de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide : les tests d'Ames ont mis en évidence un faible pouvoir mutagène du cilazapril en association avec l'hydrochlorothiazide, avec et sans activation métabolique. L'effet mutagène a été jugé limite, mais reproductible et dépendant de la dose; il était en corrélation avec le faible pouvoir mutagène de la composante hydrochlorothiazide de cette association.

Le pouvoir mutagène de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide (en proportion 1:5) a été évalué au moyen de trois autres épreuves. Il n'y a eu aucun signe de mutation génique, en présence ou en l'absence de systèmes métabolisants exogènes, lorsque l'association médicamenteuse a été testée sur la souche de levure *Saccharomyces cerevisiae* D7 (jusqu'à 5 000 µg/ml) et des cellules V79 de hamsters chinois (jusqu'à 1 920 µg/ml). Chez la souris, des épreuves de formation de micronoyaux (*in vivo*) effectuées au moyen d'une association de cilazapril et d'hydrochlorothiazide en proportion 1:5 (à des doses allant jusqu'à 4,0 g/kg) n'ont démontré aucune activité génotoxique sur les cellules de la moelle osseuse.

Toxicologie reproductive et développementale

Au cours des études de fertilité et de reproduction générale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour de cilazapril a entraîné une plus grande fréquence de nidations infructueuses, un

nombre moindre de fœtus viables, des rats de plus petite taille et une 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 des rats 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 rats 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.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque des souris gravides ont été traitées par voie orale (gavage) au moyen d'une association de cilazapril (CLZ) et d'hydrochlorothiazide (HCTZ) en proportion 1:5 à des doses allant jusqu'à 2 400 mg/kg/jour (400 mg de CLZ et 2 000 mg de HCTZ) du 6^e au 15^e jour de la gestation. Chez les fœtus de mères traitées par 300 mg/kg/jour (50 mg de CLZ et 250 mg de HCTZ), on a noté une augmentation de la fréquence d'ossification incomplète du frontal, et à la posologie de 2 400 mg/kg/jour (400 mg de CLZ et 2 000 mg de HCTZ), on a constaté une hausse de la fréquence d'ossification incomplète du frontal et des pariétaux, de mauvais alignement des sternèbres et de variantes de sternèbres ainsi qu'une augmentation de l'incidence de dilatation du bassin. On considère que tous ces effets représentent des retards de développement.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque des rates gravides ont été traitées par voie orale (gavage) par une association de CLZ-HCTZ en proportion 1:5 à des doses allant jusqu'à 37 mg/kg/jour (6 mg de CLZ et 31 mg de HCTZ) du 7^e au 17^e jour de la gestation. Aux posologies de 96 mg/kg/jour (16 mg de CLZ et 80 mg de HCTZ) et 240 mg/kg/jour (40 mg de CLZ et 200 mg de HCTZ), on a observé une diminution du poids des fœtus, qui a entraîné la réduction ou l'absence d'ossification d'une variété d'os chez les portées de mères ayant reçu 240 mg/kg/jour.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

| Tableau 14 Reproduction et tératologie (cilazapril) | | | | |
|--|----------------------|------|--|--|
| Espèce Nombre/groupe | Dose (mg/kg/jour) | Voie | 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 quelle que soit la dose; réflexe nauséux après la prise du médicament (relié 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 poids corporel 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. |
| 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. | 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). 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. 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. |
| Toxicité périnatale et postnatale | | | | |
| Rat Charles River (CDCrI:CD(SD) BR) (25 ou 30F) | 0, 1, 7, 50 | p.o. | Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas. | Femelles à 50 mg/kg/jour : cinq morts le 18 ^e jour après l'accouplement ou entre les 4 ^e et 16 ^e jours de la lactation (dues à une erreur de posologie). Génération F ₁ à 50 mg/kg/jour : augmentation de la mortalité des petits (4,9 %); réduction du gain pondéral durant la lactation; léger retard du déroulement du pavillon de l'oreille. |

L'hydrochlorothiazide a été administré à des rats au cours d'une étude menée chez deux portées, à des souris lors d'une étude couvrant deux générations et à des lapins lors d'un test de gestation établi. Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effets tératogènes de l'hydrochlorothiazide. Les petits qu'on a laissé survivre jusqu'au sevrage ou jusqu'à maturité n'ont présenté aucun signe d'effets reliés au traitement.

| Tableau 15 | | | | |
|--|---|--|--------------------|--|
| Reproduction et tératologie (cilazapril-hydrochlorothiazide) | | | | |
| Espèce (n ^{bre} /sexe/dose) | Jours de traitement (jour du sacrifice) | Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration | Effets | |
| Souris (6F) Segment II | Jours de la gestation : 6-17 (18) | 0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:5) : 6 + 31; 25 + 125; 100 + 500; 400 + 2000 p.o. (gavage) | <u>100 + 500</u> | - diminution du poids maternel et légère augmentation des pertes après la nidation et du taux de résorption. |
| | | | <u>400 + 2000</u> | - diminution du poids maternel et de la consommation de nourriture et ptyalisme; - diminution du poids des fœtus et légère augmentation du nombre de pertes après la nidation. |
| Souris (25F) Segment II | Jours de la gestation : 6-15 (18) | 0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:5) : 6 + 30; 50 + 250; 400 + 2000 p.o. (gavage) | <u>50 + 250</u> | - ossification incomplète de l'os frontal. |
| | | | <u>400 + 2000</u> | - légère diminution du gain pondéral des mères à partir du 6 ^e jour de la gestation; augmentation de l'incidence de dilatation du bassin, ossification incomplète du frontal et des pariétaux, mauvais alignement des sternèbres et variantes des sternèbres. |
| | | 0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:5) : 6 + 31; 40 + 200; 90 + 450; 200 + 1 000 p.o. (gavage) | <u>6 + 31</u> | - coloration du museau. |
| | | | <u>40 + 200</u> | - coloration du museau, ptyalisme et diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture; - diminution du poids des utérus gravides et du poids des fœtus. |
| | | | <u>90 + 450</u> | - coloration du museau, ptyalisme et diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture; - diminution du poids des utérus gravides et du poids des fœtus. |
| | | | | - une mère trouvée morte le 20 ^e jour de la gestation avait manifesté la veille des tremblements, une posture voûtée, une faiblesse, une diminution de la mobilité et une incoordination des mouvements ainsi qu'une diminution de la respiration; une relation au traitement ne peut être exclue. |
| Rat (6F) Segment II | Jours de la gestation : 7-17 (20) | | <u>200 + 1 000</u> | - coloration du museau, ptyalisme, diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture; - diminution du poids des utérus gravides et du poids des fœtus; - une mère a été sacrifiée le 19 ^e jour de la gestation après avoir mis bas trois fœtus; cette mère présentait un pelage rouge, une diminution de la motricité, une diminution de la température, une posture voûtée, une respiration difficile, une faiblesse, une constitution frêle et des signes de déshydratation; une relation au traitement ne peut être exclue. |
| Rat (25F) Segment II | Jours de la gestation : 7-17 (20) | 0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:5) : 6 + 31; 16 + 80; 40 + 200; p.o. (gavage) | <u>>6 + 31</u> | - diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture. |
| | | | <u>>16 + 80</u> | - diminution du poids des fœtus. |
| | | | <u>40 + 200</u> | - augmentation d'anomalies squelettiques mineures (retard d'ossification de divers os), jugée secondaire à la diminution du poids des fœtus. |

Toxicologie particulière :

L'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. De plus, son action photosensibilisante pourrait être associée à un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^PINHIBACE PLUS®

comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **INHIBACE PLUS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **INHIBACE PLUS**.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) comme **INHIBACE PLUS** peuvent faire du tort à votre bébé et même causer sa mort. Par conséquent, vous ne devez **PAS** prendre **INHIBACE PLUS** si vous êtes enceinte.
- Si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte pendant votre traitement, cessez immédiatement de prendre **INHIBACE PLUS** et informez votre professionnel de la santé. Il y a des risques spécifiques dont vous devez parler avec votre professionnel de la santé. D'autres médicaments ayant un profil d'innocuité connu en cas de grossesse doivent être utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée.

Pour quoi INHIBACE PLUS est-il utilisé?

- **INHIBACE PLUS** est utilisé chez les adultes pour abaisser une tension artérielle élevée.

Comment INHIBACE PLUS agit-il?

INHIBACE PLUS est une association de deux ingrédients médicinaux.

- Le cilazapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Il aide à faire baisser la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique; il augmente la sécrétion d'urine et aide également à abaisser la tension artérielle.

INHIBACE PLUS ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la contrôler. C'est pourquoi il est important de continuer à le prendre régulièrement même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients dans INHIBACE PLUS?

Ingrédients médicinaux : Les ingrédients actifs de **INHIBACE PLUS** sont le monohydrate de cilazapril et l'hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, oxyde de titane, stéarylfumarate de sodium, talc.

INHIBACE PLUS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés; 5 mg de cilazapril (sous forme de monohydrate de cilazapril) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide

Ne prenez pas INHIBACE PLUS si :

- vous êtes allergique au cilazapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres ingrédients d'INHIBACE PLUS.
- vous êtes allergique aux sulfamides; l'ingrédient médicamenteux de la plupart de ces produits finit par « MIDE ».
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'œdème de Quincke (une réaction allergique entraînant une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Si cela vous est arrivé, assurez-vous d'en informer-e votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- vous avez une accumulation de liquide dans votre abdomen (ascite).
- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan) utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cela peut augmenter le risque d'œdème de Quincke. Ne prenez **pas** INHIBACE PLUS pendant au moins 36 heures avant ou après la prise de l'association sacubitril/valsartan.
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse ou êtes en mesure de devenir enceinte et n'utilisez pas de contraception efficace. La prise de INHIBACE PLUS durant la grossesse peut faire du tort à votre bébé et même causer sa mort.
- vous allaitez; INHIBACE PLUS passe dans le lait maternel.
- vous avez une intolérance au lactose (incapable de digérer le lactose, un sucre du lait) ou présentez l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficience en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

INHIBACE PLUS contient du lactose, un type de sucre du lait.

- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène (par exemple, RASILEZ) utilisé pour abaisser la tension artérielle et vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INHIBACE PLUS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous utilisez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle.
- vous êtes allergique à la pénicilline.
- vous avez récemment reçu ou envisagez de recevoir des injections pour réduire vos allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- vous avez des problèmes cardiaques ou de vaisseaux sanguins.
- vous avez des problèmes au foie.
- vous avez un diabète.
- vous avez des problèmes de reins.
- vous êtes sous dialyse.
- vous avez la goutte.

- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau. Vous pouvez avoir un risque plus élevé si vous avez une peau pâle, vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui empêchent votre système immunitaire de bien fonctionner.
- vous avez une maladie vasculaire du collagène (une catégorie de maladies auto-immunes dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque sa propre peau, ses tissus et organes) Cela peut inclure le lupus (lupus érythémateux disséminé) ou la sclérodermie (une maladie de peau entraînant un durcissement ou un épaississement de la peau).
- vous subissez une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (pour réduire le taux de cholestérol-LDL dans le sang).
- vous souffrez actuellement ou avez souffert récemment de déshydratation à cause entre autres de vomissements, d'une diarrhée ou de sueurs abondantes.
- vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou un liquide dans les poumons) à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous développez un essoufflement sévère ou des difficultés à respirer après avoir pris INHIBACE PLUS, consultez immédiatement un médecin.
- vous suivez un régime hyposodique (faible en sel).
- vous avez un faible taux de sodium dans le sang.
- vous avez un plus grand risque de faire de l'hypotension (tension artérielle basse)
- vous avez été traité avec d'autres vasodilatateurs (utilisés pour dilater les vaisseaux sanguins).
- vous avez des antécédents d'asthme bronchique.
- vous êtes atteint de porphyrie (accumulation dans le corps d'une substance chimique appelée porphyrine).
- vous prévoyez subir une chirurgie ou recevoir un anesthésique.
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie).

Autres mises en garde à connaître :

Risque de cancer de la peau : INHIBACE PLUS contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer de cancer de la peau autre que le mélanome. Ce risque est plus grand si vous prenez INHIBACE PLUS depuis plus de 3 ans ou si vous le prenez à des doses élevées.

Pendant votre traitement par INHIBACE PLUS :

- Vérifiez régulièrement votre peau afin de vous assurer que vous n'avez pas de nouvelles lésions (par exemple, masse, bosse, plaie ou une plaque). Vérifiez surtout les régions de peau les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut du torse et le dos. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière UV, ou si une lésion cutanée inattendue apparaît pendant le traitement.
- Limitez votre exposition au soleil et aux appareils de bronzage jusqu'à ce que vous sachiez comment vous y répondez). Utilisez toujours un écran solaire d'au moins 30 FPS et portez des vêtements qui vous protègent du soleil quand vous allez à l'extérieur.

Problèmes oculaires : l'hydrochlorothiazide contenu dans INHIBACE PLUS peut causer des troubles soudains de la vue :

- **Myopie** : difficulté à voir de loin ou vue brouillée.
- **Glaucome** : augmentation de la pression intraoculaire et douleur; non traité, ce trouble peut conduire à une perte permanente de la vue.

- **Épanchement choroïdien** : Accumulation anormale de liquide dans votre œil qui peut provoquer des changements dans la vue.

Si votre vision change, cessez de prendre INHIBACE PLUS et consultez immédiatement un professionnel de la santé. Ces anomalies de la vision sont reliées à INHIBACE PLUS et peuvent survenir quelques heures ou quelques semaines après avoir commencé INHIBACE PLUS.

Conduite automobile et utilisation de machines : Avant de conduire ou d'accomplir des tâches qui demandent une grande vigilance, attendez de savoir comment vous réagissez à INHIBACE PLUS. Il se peut que vous ayez des étourdissements ou des vertiges et même que vous perdiez connaissance, surtout après la première dose et après augmentation de la dose.

Tests et contrôles : Vous pouvez avoir des consultations régulières avec votre professionnel de la santé avant, pendant et après votre traitement. Ces tests peuvent être utilisés pour surveiller votre état de santé, par exemple :

- le fonctionnement de vos reins,
- le fonctionnement de votre foie,
- votre tension artérielle
- le profil de votre sang,
- votre taux de glucose, si vous souffrez de diabète,
- votre concentration sanguine en électrolytes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec INHIBACE PLUS incluent :

- les médicaments qui contiennent de l'alisquirène utilisés pour abaisser la tension artérielle si vous avez du diabète ou des problèmes rénaux.
- des médicaments qui contiennent un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, sacubitril/valsartan) utilisés pour traiter les insuffisances cardiaques. Ne prenez pas INHIBACE PLUS dans les 36 heures d'un changement de traitement vers ou depuis le sacubitril/valsartan. Questionnez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions avec INHIBACE PLUS :

- Hormone adrénocorticotrope ou ACTH (pour traiter le syndrome de West ou épilepsie du nourrisson).
- Médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang (par exemple, des médicaments contenant du triméthoprim et cotrimoxazole (également appelé triméthoprim/sulfaméthoxazole) la ciclosporine, l'héparine, les suppléments à base de potassium, les diurétiques épargneurs du potassium et les substituts de sel contenant du potassium.
- Autres médicaments anti-hypertenseurs utilisés la tension artérielle élevée, comme :
 - guanéthidine
 - méthyldopa,
 - bêta-bloquants,
 - vasodilatateurs,
 - bloqueurs des canaux calcium,
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA),

- bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II (ARB),
 - inhibiteurs directs de la rénine,
 - diurétiques (médicaments faisant uriner) (par exemple, spironolactone, triamterène, amiloride ou éplérénone),
 - agents bloqueurs ganglionnaires ou agents bloquant les neurones adrénergiques,
 - sympathomimétiques,
 - double blocage du système rénine-angiotensine (RAS).
- Alcool,
 - Barbituriques (médicaments aidant à dormir),
 - Narcotiques utilisés pour réduire les douleurs intenses.
 - Amphotéricine B utilisé pour traiter les infections fongiques.
 - Anticancéreux utilisés pour traiter le cancer, y compris cyclophosphamide et méthotrexate.
 - Antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (par exemple, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], dont le citalopram, l'escitalopram, la sertraline et les antidépresseurs tricycliques [p. ex. amitriptyline, clomipramine, imipramine].
 - Antidiabétiques et médicaments hypoglycémiques utilisés pour traiter le diabète (par exemple, insuline, alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine),
 - résines chélatrices des acides biliaires utilisées pour abaisser le taux de cholestérol (par exemple cholestyramine et coléstipol).
 - Suppléments de calcium ou de vitamine D.
 - Corticostéroïdes (utilisés pour soulager la douleur et le gonflement articulaires).
 - Digoxine (utilisée pour le traitement de certaines maladies cardiaques).
 - Médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal (par exemple, atropine, métoclopramide et dompéridone).
 - anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, topiramate).
 - Médicaments pouvant causer des rythmes cardiaques anormaux, comme :
 - antiarythmiques (par exemple, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, defetilide et ibutilide),
 - antipsychotiques (par exemple, thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol et dropéridol),
 - autres médicaments (par exemple, bépridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, kétansérine, pentamidine et terfenadine).
 - médicaments utilisés pour traiter la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase et probénécide).
 - lithium (utilisé pour traiter le trouble bipolaire).
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, pour réduire la douleur et l'enflure (par exemple, aspirine, acide acétylsalicylique, ibuprofène, naproxène, célécoxib).
 - myorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires (par exemple, le tubocurare).
 - or (aurothiomalate de sodium) et sels d'or utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
 - tétracycline, des antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes.
 - amantadine utilisée pour le traitement de la grippe et réduire les symptômes de la maladie de Parkinson.
 - produits de contraste contenant de l'iode, pour l'imagerie médicale.
 - inhibiteurs de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une greffe (par exemple, temsirolimus, sirolimus, évérolimus).
 - anesthésiques utilisés pendant la chirurgie
 - Amines vasopressives utilisées pour augmenter la tension artérielle.

Comment prendre INHIBACE PLUS :

- INHIBACE PLUS n'est pas destiné au traitement de première intention. On doit d'abord stabiliser votre pression à l'aide des composantes individuelles (cilazapril et hydrochlorothiazide) de INHIBACE PLUS).
- Prenez INHIBACE PLUS exactement comme il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé.
- Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure tous les jours.
- Avalez toujours les comprimés entiers avec un grand verre d'eau, SANS les mâcher ni les écraser.
- INHIBACE PLUS peut se prendre avec ou sans aliments. Si vous avez des dérangements d'estomac, prenez-le avec de la nourriture.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure dose vous convenant. Cela dépendra de votre traitement actuel avec les composantes individuelles de INHIBACE PLUS (c'est-à-dire cilazapril et hydrochlorothiazide).

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de INHIBACE PLUS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose manquée; attendez le moment de prendre la prochaine. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INHIBACE PLUS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez INHIBACE PLUS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- bouche sèche ou enflée,
- constipation,
- crampes musculaires,
- démangeaisons,
- dérangement d'estomac,
- diarrhée,
- diminution de l'appétit,
- douleur abdominale,
- douleurs articulaires,
- éruption cutanée,

- éternuements
- étourdissements,
- faiblesse,
- maux de tête,
- modification du goût des choses,
- nausées
- nez qui coule ou nez bouché,
- rougissement,
- sensation de fatigue,
- sensations de picotements,
- somnolence,
- toux sèche,
- transpiration plus abondante que d'habitude,
- troubles du sommeil,
- vomissements.

INHIBACE PLUS peut modifier les valeurs de votre bilan sanguin. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment faire des analyses de sang et interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Baisse ou hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire ou malaise général. | | ✓ | |
| Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou peau décolorée pendant quelques semaines qui évolue lentement. Les bosses cancéreuses sont rougeâtres ou rosées, fermes au toucher, et elles se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont habituellement plates et rugueuses. | | ✓ | |
| Hypotension : étourdissements, évanouissement ou sensation de tête légère. Peut survenir quand vous vous levez à partir de la position couchée ou assise. | ✓ | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Angine de poitrine : (manque d'oxygène dans le muscle cardiaque) douleurs thoraciques, essoufflement, vertiges, fatigue, maux d'estomac, vomissements, transpiration, oppression thoracique, gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents. | | ✓ | |
| Battements cardiaques rapides ou irréguliers. | | ✓ | |
| Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs, crampes musculaires ou pouls irrégulier. | | ✓ | |
| Hyperglycémie : mictions fréquentes, soif, faim. | ✓ | | |
| Infarctus du myocarde (crise cardiaque): douleur et oppression entre les omoplates, à la poitrine, dans la mâchoire, le bras gauche ou la partie haute de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête vide, peau moite, sueurs, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement, palpitations et possibles battements cardiaques irréguliers. | | | ✓ |
| Lupus : (maladie auto-immune survenant quand le système immunitaire de votre corps attaque vos propres tissus et organes) : fièvre, fatigue, douleurs articulaires et musculaires ou sensation de malaise général. | | ✓ | |
| Réaction allergique : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, éruption cutanée, urticaire, fièvre, crampes abdominales, gêne ou oppression thoracique. | | | ✓ |
| Tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide): vertiges, étourdissements, essoufflement, cœur qui débat. | | ✓ | |
| Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur à l'abdomen, nausées, vomissements, perte de l'appétit. | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Troubles rénaux : variation de la fréquence des mictions (augmentation ou diminution), nausées, vomissements, gonflement des jambes ou fatigue | | ✓ | |
| Troubles respiratoires : Essoufflement, difficultés respiratoires, oppression, toux ou respiration sifflante. | | | ✓ |
| RARE | | | |
| Baisse du nombre de globules blancs : infections (p. ex. mal de gorge, fièvre), fatigue, douleurs, courbatures ou symptômes pseudogrippaux. | | ✓ | |
| Baisse du nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue ou faiblesse. | | ✓ | |
| TRÈS RARE | | | |
| Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : 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 parties génitales, 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. | | | ✓ |
| Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : essoufflement sévère, fièvre, faiblesse ou confusion). | | | ✓ |
| INCIDENCE INCONNUE | | | |
| Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements cardiaques irréguliers ou teint pâle. | | ✓ | |
| AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : faiblesse, vue trouble, difficulté à articuler, trouble de l'élocution, affaissement du visage, étourdissements, mal de tête. | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Pancréatite (Inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute tenace qui empire en position couchée, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides, sensibilité à la palpation de l'abdomen. | | ✓ | |
| Troubles visuels : - Myopie : difficulté subite à voir de loin ou vue brouillée. - Glaucome : augmentation de la pression oculaire ou douleur oculaire. - Épanchement choroïdien : taches aveugles, douleurs oculaires ou vision trouble. | | | ✓ |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.

Entreposage :

Conservez les comprimés de INHIBACE PLUS à une température entre 15 °C et 30 °C.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

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

Rapportez tous les comprimés inutilisés ou périmés à votre professionnel de la santé. Ne les jetez pas avec les ordures ménagères.

Pour en savoir davantage au sujet de INHIBACE PLUS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en appelant l'importateur (Xediton Pharmaceuticals Inc.) au 1-888-XEDITON (933-4866).

Le présent dépliant a été rédigé par CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Dernière révision 15 août 2022.

©Copyright 1995-2022,CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

^{Pr}INHIBACE PLUS[®] est une marque de commerce déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne