

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTeva-Cilazapril/HCTZ

Comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 5 mg de cilazapril (sous forme de monohydrate de cilazapril) /
12,5 mg d'hydrochlorothiazide, pour la voie orale

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
17 juillet 2008

Date de révision :
31 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268662

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

[7 Mises en garde et précautions](#)

03/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers.....	19
7.1.1 Grossesse	19
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	23
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	24
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1 Interactions médicamenteuses graves	29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.3 Interactions médicament-comportement	30
9.4 Interactions médicament-médicament	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
10.1 Mode d'action	40
10.2 Pharmacodynamie.....	41

10.3 Pharmacocinétique	41
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	44
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	46
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
14 ESSAIS CLINIQUES	47
14.2 Études de biodisponibilité comparatives	47
15 MICROBIOLOGIE	48
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	74
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	75

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Teva-Cilazapril/HCTZ (cilazapril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

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

Teva-Cilazapril/HCTZ n'est pas indiqué comme traitement de première intention. L'ajustement posologique doit se faire séparément pour chacun des deux médicaments.

L'innocuité et l'efficacité de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; l'administration de ce médicament n'est donc pas recommandée pour le traitement de ces troubles.

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant du cilazapril avec des antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques n'ont 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 l'association cilazapril et hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. 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 ajustement posologique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Teva-Cilazapril/HCTZ (cilazapril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);

- chez les patients qui présentent un œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique ou des 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](#));
- chez les patients qui présentent une ascite;
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques ou à d'autres sulfamidés, étant donné que l'hydrochlorothiazide entre dans sa composition;
- chez les patients qui présentent une anurie;
- chez les femmes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir, de même que chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#));
- en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients atteints :
 - de diabète (de type 1 ou 2); ou
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- chez les patients atteints d'une maladie héréditaire comme une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp, étant donné que Teva-Cilazapril/HCTZ contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- avec des médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan). Ne pas administrer Teva-Cilazapril/HCTZ au cours des 36 heures suivant le passage à l'association sacubitril/valsartan (un médicament à base d'un inhibiteur de la néprilysine) ou suivant l'arrêt de ce traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'emploi de Teva-Cilazapril/HCTZ (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) durant la grossesse peut nuire au fœtus, voire causer son décès. Les femmes enceintes doivent être averties des dangers potentiels de Teva-Cilazapril/HCTZ pour le fœtus et par conséquent de ne pas prendre ce médicament pendant la grossesse. Les patientes qui prévoient devenir enceintes doivent employer un antihypertenseur de rechange dont l'innocuité a été établie durant la grossesse. L'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse et un traitement de rechange doit être amorcé au besoin (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée. L'association médicamenteuse à teneur fixe n'est pas destinée au traitement de première intention. La dose de Teva-Cilazapril/HCTZ (cilazapril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée d'après l'ajustement posologique séparé de chacune des composantes.
- Une fois que la posologie de chacune des composantes a été adaptée aux besoins particuliers du patient, on pourra passer à Teva-Cilazapril/HCTZ s'il est possible d'administrer la posologie requise au moyen de l'association médicamenteuse à teneur fixe (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez certains patients, une administration biquotidienne peut 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 de Teva-Cilazapril/HCTZ. Des précautions semblables doivent être prises chez les patients atteints d'angine de poitrine ou de maladie vasculaire cérébrale, patients chez lesquels une hypotension pourrait causer une ischémie myocardique ou cérébrale.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement initial avec le cilazapril

Monothérapie : La dose initiale de cilazapril recommandée 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 va de 2,5 à 5 mg de cilazapril une fois

par jour. Les effets hypotenseurs additionnels obtenus par l'administration d'une dose unique quotidienne de 10 mg n'ont été que minimales. On ne doit pas excéder une dose de 10 mg. Chez la plupart des patients, un schéma posologique en une seule prise par jour maintient l'effet antihypertenseur du cilazapril. Chez certains sujets ne prenant le médicament qu'une seule fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut déterminer si la maîtrise de la tension artérielle se maintient de façon suffisante pendant 24 heures en mesurant la tension artérielle immédiatement avant la prise du médicament. Si elle ne se maintient pas adéquatement, il faut envisager, soit l'administration de la même posologie quotidienne répartie en deux prises par jour, soit une augmentation de la dose. Si le cilazapril n'entraîne pas une maîtrise suffisante de la tension artérielle à lui seul, on peut lui adjoindre un diurétique, mais non un diurétique d'épargne potassique. Après l'adjonction d'un diurétique, il sera peut-être possible de diminuer la dose de cilazapril.

Traitement diurétique concomitant : Le traitement par le cilazapril doit être amorcé avec prudence chez les patients recevant des diurétiques, car ces sujets présentent habituellement une déplétion plasmatique et sont donc plus exposés à l'hypotension à la suite de l'inhibition de l'ECA. Afin de réduire les risques d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, interrompre l'administration de tous les diurétiques deux ou trois jours avant celle du cilazapril (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, il faut commencer l'administration du cilazapril par une dose unique quotidienne de 0,5 mg et surveiller attentivement la tension artérielle après la première dose, jusqu'à ce qu'elle se stabilise. La dose doit par la suite être ajustée selon la réponse du patient.

Personnes âgées (> 65 ans) : Il convient de commencer le traitement par le cilazapril par 1,25 mg (la moitié d'un comprimé à 2,5 mg) en une seule prise par jour ou moins, selon la volémie et l'état général du patient. La dose de cilazapril doit par la suite être ajustée en fonction de la réponse individuelle.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale : Pour connaître la posologie recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale, se reporter au tableau 1.

Tableau 1 – Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

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

Quand un traitement diurétique concomitant s'impose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, il est préférable d'associer au cilazapril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, Teva-Cilazapril/HCTZ n'est pas recommandé chez

les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min).

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique : Quand l'administration de cilazapril s'impose chez des patients atteints de cirrhose hépatique, il y a lieu de commencer le traitement avec prudence, à une dose de 0,5 mg une fois par jour ou moins, puisqu'une hypotension significative peut survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Arrêt du médicament

- Si un œdème de Quincke survient, il faut interrompre promptement l'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ et amorcer un traitement approprié sur-le-champ.
- 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.
- Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement d'une insuffisance rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.
- Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une insuffisance rénale.
- Le traitement par Teva-Cilazapril/HCTZ doit être interrompu et le traitement approprié sera administré si un diagnostic de syndrome de détresse respiratoire aiguë est suspecté.
- Un œdème de Quincke a été décrit chez des patients recevant du cilazapril. Teva-Cilazapril/HCTZ doit être arrêté et le traitement approprié doit être instauré sans tarder si le visage, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx sont touchés.

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, Teva-Cilazapril/HCTZ peut être pris avant ou après les repas (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose oubliée

On ne doit pas remplacer une dose oubliée en doublant 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'être humain. Les symptômes associés au surdosage d'inhibiteurs de l'ECA comprennent l'hypotension, qui peut être

prononcée, le choc circulatoire, des perturbations électrolytiques, notamment l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale avec acidose métabolique, le dysfonctionnement rénal, l'hyperventilation, la tachycardie, des palpitations, la bradycardie, des étourdissements, l'anxiété et la toux.

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

La pose d'un stimulateur cardiaque est indiquée dans les cas de bradycardie rebelle au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être surveillés continuellement.

L'hémodialyse ne permet d'éliminer le cilazapril et le cilazaprilate de la circulation générale qu'en partie seulement.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes observés le plus souvent sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé / 5 mg de cilazapril sous forme de cilazapril monohydraté et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide	Amidon, copovidone, lactose monohydraté, stéaryl fumarate de sodium et talc. La pellicule d'enrobage colorée contient les substances suivantes : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge,

Les comprimés Teva-Cilazapril/HCTZ (cilazapril et hydrochlorothiazide) sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Teva-Cilazapril/HCTZ (cilazapril et hydrochlorothiazide) est offert en comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ovale, à rainure simple, portant l'inscription « 5 » et « 12.5 » de part et d'autre de la rainure verticale d'un côté et « N » de l'autre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome :

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire ou carcinome spinocellulaire) a été signalé à la suite d'un traitement par l'hydrochlorothiazide dans certaines études épidémiologiques. 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 potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Appareil cardiovasculaire

Œdème de Quincke

Un œdème de Quincke a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'association cilazapril et hydrochlorothiazide.

L'œdème de Quincke a été associé aux inhibiteurs de l'ECA dans 0,1 % à 0,5 % des cas. 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 potentiellement mortelle des voies respiratoires, 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. L'œdème intestinal est une variante qui a tendance à survenir dans les premières 24 à 48 heures après le début du 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 et d'inhibiteurs de la protéine cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus ou évérolimus) ou d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke. Ainsi, la prudence s'impose lors de l'administration d'inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou d'inhibiteurs de la 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/Myocardiopathie hypertrophique

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'ECA, on doit utiliser Teva-Cilazapril/HCTZ avec prudence chez les patients présentant des troubles cardiaques obstructifs (p. ex. sténose mitrale, sténose aortique, myocardiopathie hypertrophique), car le débit cardiaque ne pouvant augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, une hypotension prononcée pourrait survenir.

De plus, étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Hypotension

Les patients chez qui le traitement est amorcé simultanément par le cilazapril et un diurétique sont exposés à une hypotension symptomatique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le risque d'hypotension de première dose est plus élevé chez les patients chez qui le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, comme en présence d'hypertension rénovasculaire ou d'autres causes d'hypoperfusion rénale, de déplétion sodique ou volumique, à la suite d'un traitement par des diurétiques, 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.

Compte tenu du risque de chute de la pression chez ces patients, le traitement par Teva-Cilazapril/HCTZ ne doit être amorcé que sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement.

En cas d'hypotension, placer le patient en position couchée et procéder à une expansion volumique. L'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ peut être reprise une fois la volémie restaurée, mais si l'hypotension persiste, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

Inhibition 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 le cilazapril contenu dans Teva-Cilazapril/HCTZ, ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale comprise) chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), aussi l'emploi concomitant de Teva-Cilazapril/HCTZ et de médicaments renfermant de l'aliskirène est-il contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA — comme le cilazapril contenu dans Teva-Cilazapril/HCTZ — et d'autres bloqueurs du SRA, comme les BRA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir à l'occasion, en particulier au début du 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.

Yeux/nez/gorge

Toux

On a signalé une toux sèche persistante qui ne disparaît, en général, qu'après la diminution de la dose de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide ou le retrait du médicament. Il faut envisager cette possibilité dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Systeme endocrinien et métabolisme

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hyperuricémie et déclencher une crise de goutte. Teva-Cilazapril/HCTZ doit être utilisé avec précaution chez les sujets qui ont des antécédents de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait des signes de dysfonctionnement thyroïdien.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium, ce qui peut favoriser l'hypomagnésémie.

Une hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie occulte. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Des hausses des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques.

Diabète

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

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des personnes diabétiques peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiant oraux ou de l'insuline, en particulier chez les patients

atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, la glycémie doit être surveillée de près lorsque commence le traitement par Teva-Cilazapril/HCTZ.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie/Agranulocytose

Des cas de thrombocytopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été causés par l'administration d'inhibiteurs de l'ECA et de thiazides. Des cas de dépression médullaire osseuse ont été causés par les inhibiteurs de l'ECA. De rares cas de leucopénie et de neutropénie ont été signalés chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de l'ECA. Il convient d'envisager la surveillance périodique du nombre de globules blancs chez les patients qui présentent une maladie vasculaire du collagène et une néphropathie, notamment le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie, ou chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, surtout en présence d'une insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide a été associé à des crises de porphyrie aiguës et son utilisation est donc considérée comme dangereuse chez les patients porphyriques.

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique

On a observé une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), un ictère et des hausses des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique durant un traitement par le cilazapril, chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, ces troubles se sont résolus après l'interruption du traitement.

Des cas de dysfonctionnement hépatique (hausse des transaminases, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyltransférase) et d'hépatite cholestatique ont été signalés.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez les patients atteints de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique. Teva-Cilazapril/HCTZ doit être utilisé avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes; le cas échéant, il faut effectuer une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et surveiller de près la réponse du patient et les effets du médicament sur le métabolisme.

En raison du risque d'hypotension grave, l'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ doit être amorcée avec grande prudence chez les cirrhotiques (sans ascite) qui doivent recevoir un traitement antihypertenseur. En cas d'ascite, l'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ est déconseillée.

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

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une maladie hépatique évolutive, car toute modification légère de l'équilibre hydroélectrolytique peut précipiter un coma hépatique. En outre, la fonction hépatique de ces sujets doit être surveillée de près.

Systeme immunitaire

Réactions anaphylactoïdes associées aux membranes de dialyse

Hémodialyse : Des cas de réactions anaphylactoïdes ont été signalés chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN] AN 69) et traités conjointement par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, dyspnée et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. L'utilisation d'un autre type de membrane doit être envisagée chez ces patients, ou encore le recours à une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

De rares cas de réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA au cours d'une aphérèse des LDL par le sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées par l'interruption momentanée du traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la désensibilisation

Des cas de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA au cours d'un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). L'interruption temporaire (c.-à-d. pendant au moins 24 heures) du traitement par l'inhibiteur de l'ECA a permis d'éviter ces réactions chez ces patients; cependant celles-ci sont réapparues lors d'une exposition accidentelle ultérieure.

L'administration du cilazapril doit être interrompue avant le début de la désensibilisation. Dans ce cas, il ne faut pas remplacer le cilazapril par un bêtabloquant.

Réactions nitritoïdes – sels d'or

De rares cas de réaction nitritoïde (dont les symptômes comprennent des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'aurothiomalate de sodium injectable en concomitance avec un

inhibiteur de l'ECA, y compris l'association cilazapril et hydrochlorothiazide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction visuelle

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. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une cécité permanente.

Le principal traitement consiste à cesser la prise du médicament le plus rapidement possible. Il est possible qu'il faille envisager un traitement médical ou chirurgical immédiat si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé pourraient comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

Au cours d'une chirurgie lourde ou durant une anesthésie par des agents qui entraînent une hypotension, le cilazapril inhibe la formation d'angiotensine II, secondaire à la libération compensatrice de rénine. Ce phénomène peut entraîner une hypotension artérielle, que l'on peut corriger par expansion volumique.

Fonction rénale

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

Conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des modifications de la fonction rénale ont été observées chez certaines personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut produire une hausse de l'azote uréique du sang et/ou de la créatinine sérique et a été associé à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Bien que ces effets soient habituellement réversibles lorsque l'administration du cilazapril et/ou du traitement diurétique prend fin, des cas de dysfonctionnement rénal grave ont été signalés, ainsi que des cas isolés d'insuffisance rénale

aiguë. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Le risque d'insuffisance rénale, voire d'insuffisance rénale aiguë, étant plus élevé lors d'un traitement par le cilazapril chez les patients présentant une sténose des artères rénales, une prudence particulière s'impose chez ces patients.

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 ajustement posologique](#)).

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA – dont le cilazapril contenu dans Teva-Cilazapril/HCTZ – ou de BRA en concomitance avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Appareil 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 en présence, ou non, d'antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a signalé l'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux aigu disséminé chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Teva-Cilazapril/HCTZ

Intolérance au lactose

Les comprimés Teva-Cilazapril/HCTZ contiennent du lactose, aussi est-il déconseillé chez les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

Électrolytes sériques

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une hyperkaliémie du fait qu'ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet est généralement négligeable chez les sujets jouissant d'une fonction rénale normale, mais chez les patients qui souffrent d'insuffisance 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, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique et les ARA doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, patients chez qui il faut en l'occurrence surveiller la kaliémie et la fonction rénale (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Au cours des essais cliniques, une hyperkaliémie (de plus de 5,5 MÉQ/L) a été observée chez approximativement 0,7 % des patients hypertendus recevant du cilazapril seul. Il s'agissait le plus souvent de hausses isolées de la kaliémie qui se sont corrigées malgré la poursuite du traitement, mais dans un cas, le patient a interrompu le traitement. Au cours des essais cliniques, les cas d'hyperkaliémie ont été rares chez les patients traités par l'association cilazapril et hydrochlorothiazide. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour le traitement de l'hypokaliémie (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Lorsque ces facteurs de risques sont présents, il est souhaitable de procéder à de fréquents dosages de la kaliémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une hypokaliémie en augmentant l'excrétion du potassium. Une hypokaliémie peut également se produire chez les patients qui prennent Teva-Cilazapril/HCTZ, mais à un degré moindre qu'avec un thiazidique seul. Chez les patients sous Teva-Cilazapril/HCTZ, l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide seul est habituellement atténué par l'effet du cilazapril. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination

urinaire du calcium et causer une hausse légère et intermittente de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium.

Les diurétiques thiazidiques peuvent également causer une hyponatrémie et une déshydratation. Le risque d'hyponatrémie est plus élevé chez les femmes, les personnes âgées et les patients qui souffrent d'hypokaliémie ou dont l'apport hydrosodé est faible.

Les électrolytes et la fonction rénale des patients sous Teva-Cilazapril/HCTZ doivent tous deux être surveillés.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse pouvant entraîner une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales, Teva-Cilazapril/HCTZ est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Celles-ci doivent en outre être informées de ne pas prendre Teva-Cilazapril/HCTZ, en raison des risques possibles pour le fœtus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patientes qui prévoient devenir enceintes doivent employer un antihypertenseur de rechange dont l'innocuité a été établie durant la grossesse. L'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse et un traitement de rechange doit être amorcé au besoin.

L'exposition du fœtus aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation du risque 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.

L'exposition aux inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne, cela est connu, une toxicité fœtale (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et néonatale (hypotension, hyperkaliémie, hypoplasie crânienne, croissance intra-utérine restreinte, anurie, dysplasie des tubes rénaux, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort). L'oligoamnios signalé avec l'emploi 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 craniofaciale et du développement de poumons hypoplasiques. Une échographie des reins et du crâne est recommandée si le fœtus a été exposé à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Les signes d'hypotension doivent être surveillés de près chez tout nourrisson dont la mère a reçu un inhibiteur de l'ECA durant la grossesse.

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA, 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 et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse; cependant, si l'on se fie à l'expérience limitée qu'on en possède, ces interventions ne sont pas associées à un avantage clinique significatif.

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

L'expérience concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée. Les thiazides traversent le placenta et on a signalé des cas d'ictère, de thrombopénie et de déséquilibre électrolytique chez le nouveau-né après la prise de thiazides par la mère. La réduction de la volémie maternelle pourrait également altérer la perfusion 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'être humain. On a décelé 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. Teva-Cilazapril/HCTZ 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. De plus, les diurétiques thiazidiques peuvent passer dans le lait humain.

Chez le rat, on a démontré qu'après l'administration orale de cilazapril, le cilazaprilate passe dans le lait maternel en concentrations semblables à celles que l'on retrouve dans le plasma.

7.1.3 Enfants

Enfants (de la naissance à < 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants.

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 l'association cilazapril et hydrochlorothiazide a été évaluée chez 4102 sujets (3992 patients atteints d'hypertension essentielle et 110 volontaires sains recrutés dans les études sur la pharmacocinétique). Au cours des essais cliniques contrôlés, 1097 patients ont reçu l'association cilazapril et hydrochlorothiazide, 225 ont reçu un placebo, 437, du cilazapril seul, et 340, de l'hydrochlorothiazide seul.

Les effets indésirables les plus fréquents du cilazapril comprennent la toux sèche, les éruptions cutanées, l'hypotension, les étourdissements, la fatigue, les céphalées, les nausées, la dyspepsie et d'autres troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables les plus fréquents de l'hydrochlorothiazide sont la nausée, la fatigue et les étourdissements.

Les réactions indésirables les plus graves qui ont été 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 signalées lors de l'administration de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide ont été : céphalées (5,5 %), étourdissements (3,9 %), fatigue (2,8 %), toux (2,6 %) et somnolence (1,2 %). L'arrêt du traitement en raison de réactions indésirables s'est imposé chez 2,7 % des patients.

Les réactions indésirables qui sont survenues ont été celles qui avaient été signalées précédemment lors de l'administration séparée du cilazapril ou de l'hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension.

Description d'effets indésirables choisis

Une hypotension peut survenir en début de traitement ou lors d'une augmentation de la dose, en particulier chez les patients à risque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les symptômes d'hypotension peuvent comprendre la syncope, la faiblesse, des étourdissements et des troubles visuels.

Le risque de dysfonctionnement rénal ou d'insuffisance rénale aiguë est plus élevé en présence d'insuffisance cardiaque grave, de sténose artérielle rénale, de troubles rénaux préexistants ou de déplétion volumique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou qui prennent des diurétiques d'épargne potassique ou des suppléments de potassium sont particulièrement exposés au risque d'hyperkaliémie.

Les rares cas d'accident ischémique transitoire et d'AVC ischémique signalés en association avec les inhibiteurs de l'ECA pourraient être liés à l'hypotension chez les patients qui souffrent d'une affection vasculaire cérébrale sous-jacente. De même, l'ischémie myocardique peut être en lien avec l'hypotension chez les patients qui souffrent de cardiopathie ischémique sous-jacente.

Une hypokaliémie peut survenir chez les patients qui prennent Teva-Cilazapril/HCTZ, mais cet effet est moins fréquent que chez ceux qui reçoivent un diurétique thiazidique seul.

Le risque d'hyponatrémie est plus élevé chez les femmes, les patients souffrant d'hypokaliémie ou ayant un faible apport hydrosodé et enfin les personnes âgées.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Les réactions indésirables courantes ($\geq 1\%$) signalées chez les patients hypertendus traités par l'association cilazapril et hydrochlorothiazide sont présentées dans le tableau 3, de même que la fréquence des effets indésirables observée chez les patients ayant reçu uniquement du cilazapril, de l'hydrochlorothiazide ou un placebo au cours des essais cliniques contrôlés. À titre de comparaison, la liste des réactions indésirables signalées chez les patients traités par le cilazapril seul figure dans la monographie des comprimés de cilazapril.

Tableau 3 – Réactions indésirables courantes ($\geq 1\%$) signalées chez des patients hypertendus ayant été traités par cilazapril et hydrochlorothiazide

Sont également comprises la fréquence pour l'hydrochlorothiazide seul et la fréquence pour le placebo dans les essais cliniques				
Réactions indésirables par système ou appareil	Cilazapril (N = 2586)	Cilazapril plus hydrochlorothiazide (N = 1097)	Hydrochlorothiazide (N = 340)	Placebo (N = 225)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u> Nausées	1,3 %	1,0 %	1,8 %	0,4 %
<u>Troubles généraux et complications au point d'administration</u> Fatigue	2,1 %	2,8 %	2,1 %	2,2 %
<u>Troubles du système nerveux</u> Céphalées	5,1 %	5,5 %	6,5 %	6,7 %
Étourdissements	3,0 %	3,9 %	3,5 %	1,3 %
Somnolence	0,5 %	1,2 %	-	0,9 %
<u>Troubles rénaux et urinaires</u> Pollakiurie	0,2 %	1,0 %	0,6 %	0,4 %
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> Toux	1,8 %	2,6 %	0,3 %	0,4 %

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables signalées chez moins de 1 % des patients traités par l'association cilazapril et hydrochlorothiazide sont les suivantes :

Troubles cardiaques et troubles 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 %). Fibrillation auriculaire et bradycardie ont été signalées chez 0,1 % des patients ou moins.

Troubles gastro-intestinaux :

Douleur abdominale (0,7 %), dyspepsie (0,7 %), diarrhée (0,5 %), flatulence (0,2 %), constipation (0,3 %). Anorexie, méléna et vomissements ont été signalés chez 0,1 % des patients ou moins.

Troubles généraux et complications au point d'administration :

Asthénie (0,6 %), malaises (0,3 %), bouffées de chaleur (0,2 %). Douleurs, allergie, œdème du visage, fièvre, hausse de poids, frissons, hypothermie, polyurie, nycturie, bouffées vasomotrices, ischémie périphérique, trouble vasculaire cérébral, vasodilatation, troubles de la vue, diplopie, acouphène, blocage des oreilles, purpura, augmentation du temps de saignement, goutte, soif, leucorrhée ont été signalés chez 0,1 % des patients ou moins.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

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

Troubles du système nerveux :

Hypo-esthésie (0,3 %), paresthésie (0,3 %), vertiges (0,2 %), impuissance (0,4 %), sécheresse de la bouche (0,3 %), augmentation de la transpiration (0,4 %), anxiété (0,2 %), dépression (0,3 %), insomnie (0,1 %), nervosité (0,2 %), confusion (0,3 %), diminution de la libido (0,2 %).

Augmentation de la libido, pleurs anormaux, rêves morbides, rêves anormaux, dépersonnalisation et névrose ont été signalés chez 0,1 % des patients ou moins.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Éruptions cutanées (0,8 %), prurit (0,4 %). Dermatite, œdème de Quincke et sécheresse de la peau ont été signalés chez 0,1 % des patients ou moins.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Mille quatre-vingt-dix-sept (1097) patients ont été traités par l'association médicamenteuse à l'étude. Les anomalies des valeurs biologiques pertinentes sur le plan clinique ont été signalées le plus souvent chez les patients qui recevaient un placebo. Les anomalies des valeurs biologiques observées chez 1 % des patients ou plus ont été jugées comparables à celles qu'entraînait la prise du placebo, sauf pour les paramètres suivants : nombre absolu de neutrophiles peu élevé, faible concentration en potassium et en cholestérol des HDL, forte concentration en glucose, en acide urique et en phosphore, et présence de globules blancs dans l'urine (analyse quantitative). À l'exception de la faible concentration en cholestérol des HDL, les anomalies de tous les paramètres susmentionnés se sont manifestées à une fréquence équivalente ou supérieure à celle observée lors de l'administration du cilazapril seul ou de l'hydrochlorothiazide seul. L'évaluation définitive de l'effet de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide sur le cholestérol des HDL n'a pas été possible puisque le plan de cet essai contrôlé contre placebo ne comportait pas la surveillance du régime alimentaire.

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	0,3 % des patients (placebo : 0,4 %)

	globules blancs	
	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 de ces patients ne présentaient aucun symptôme clinique associé à cette neutropénie. Chez plusieurs d'entre eux, la neutropénie était transitoire et causée, croit-on, par un mauvais traitement des spécimens 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 durant l'étude n'a présenté 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 pertinente sur le plan clinique, car deux patients n'ont présenté aucun symptôme clinique et que le troisième cas de baisse de la natrémie était dû à une erreur de manipulation de l'échantillon au laboratoire.)
Épreuves de la fonction hépatique	ALAT augmentée (Modification cliniquement pertinente)	0,6 % des patients
	ASAT augmentée (Modification cliniquement pertinente)	0,4 % des patients

Épreuves de la fonction rénale	Azote uréique du sang augmenté (Modification cliniquement pertinente)	0,4 % des patients
--------------------------------	--	--------------------

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés avec l'administration de cilazapril ou d'autres inhibiteurs de l'ECA seuls, avec l'administration d'hydrochlorothiazide ou d'autres diurétiques thiazidiques seuls ainsi qu'avec l'administration de combinaisons de ces agents.

Les catégories de fréquences dans lesquelles ils sont répartis sont les suivantes¹ :

Très fréquent $\geq 1/10$
Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent $< 1/100$

1. Les valeurs approximatives de la fréquence sont basées sur la proportion de patients ayant signalé chaque réaction indésirable au cours des essais cliniques sur l'association cilazapril et hydrochlorothiazide, qui comptaient en tout 1097 sujets. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés lors de ces essais cliniques, mais qui l'ont été chez des sujets recevant l'une des composantes seule, d'autres inhibiteurs de l'ECA, d'autres diurétiques thiazidiques ou qui proviennent des comptes rendus de pharmacovigilance sont classés dans la catégorie « peu fréquent », qui englobe les catégories « rare » ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$) et « très rare » ($< 1/10\ 000$).

Il est possible que la fréquence des réactions indésirables attribuables au cilazapril observée chez les patients ayant reçu le traitement d'association (cilazapril + hydrochlorothiazide) diffère de celle observée avec le cilazapril seul. Les raisons suivantes pourraient en être la cause : (i) différences entre les populations traitées par l'association cilazapril et hydrochlorothiazide et celles traitées par le cilazapril seul; (ii) dose différente de cilazapril; (iii) effets propres à l'association administrée.

Effets indésirables du cilazapril

Les effets indésirables les plus fréquents du cilazapril comprennent la toux sèche, les éruptions cutanées, l'hypotension, les étourdissements, la fatigue, les céphalées, les nausées, la dyspepsie et d'autres troubles gastro-intestinaux.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Peu fréquent : neutropénie, agranulocytose (surtout chez les insuffisants rénaux et les patients présentant une maladie vasculaire du collagène, notamment le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie), thrombocytopénie, anémie.

Troubles cardiaques

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

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausées

Peu fréquent : pancréatite (mortelle dans certains cas)

Troubles généraux et complications au point d'administration

Fréquent : fatigue

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique (notamment des transaminases, de la bilirubine, des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyl-transférase), hépatite cholestatique, avec ou sans nécrose.

Troubles 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).

Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : dysgueusie, accident ischémique transitoire, AVC ischémique (peut être lié, dans certains cas, à l'hypotension chez les patients atteints d'une affection vasculaire cérébrale sous-jacente)

Troubles rénaux et urinaires

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux (parfois grave)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Fréquence inconnue : pseudoporphyrie

Troubles vasculaires

Fréquent : étourdissements

Peu fréquent : hypotension (parfois grave, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Les symptômes d'hypotension peuvent comprendre la syncope, la faiblesse, des étourdissements et des troubles visuels.

Effets indésirables de l'hydrochlorothiazide

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Peu fréquents : thrombocytopénie, anémie hémolytique, granulopénie

Troubles cardiaques

Peu fréquent : arythmies

Troubles oculaires

Peu fréquents : diminution du larmoiement, baisse de la vue

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

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausées

Peu fréquents : sécheresse buccale, sialadénite, diminution de l'appétit

Troubles généraux et complications au point d'administration

Fréquent : fatigue

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : ictère cholestatique

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité (œdème de Quincke, anaphylaxie)

Troubles métaboliques et nutritionnels

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Peu fréquent : crampes musculaires

Troubles du système nerveux

Fréquent : étourdissements

Troubles psychiatriques

Peu fréquents : trouble du sommeil, dépression

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquents : néphrite interstitielle, insuffisance rénale

Troubles reproducteurs et mammaires

Peu fréquent : dysfonction sexuelle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : éruption cutanée, photosensibilité, pseudoporphyrie, vascularite cutanée

Troubles vasculaires

Peu fréquent : hypotension

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- En association avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients suivants :

- Patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou
- Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Emploi concomitant de 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 par Teva-Cilazapril/HCTZ. Par conséquent, l'alcool devrait être évité, en particulier à l'instauration du traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 5 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents faisant augmenter la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprim, cyclosporine, héparine, suppléments de potassium ou succédanés de sel à base de potassium)	EC, C	Teva-Cilazapril/HCTZ peut provoquer une hyperkaliémie chez certains patients. Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtérène ou amiloride), les produits contenant du triméthoprim, la cyclosporine, l'héparine, les suppléments de potassium et les succédanés de sel à base de potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (voir 10.1 Mode d'action et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	L'administration concomitante de cilazapril et d'agents qui font augmenter la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprim, cyclosporine, héparine, suppléments de potassium et succédanés de sel à base de potassium) n'est pas recommandée (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 prononcée.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Possibilité de potentialisation de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.
Amantadine		Possibilité d'augmentation des effets indésirables de l'amantadine en cas d'administration simultanée d'amantadine et d'hydrochlorothiazide	Surveiller étroitement le 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 augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux de potassium sérique.
Agents antidiabétiques (p. ex. hypoglycémiants oraux et insuline)	EE EC, EE	L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (p. ex. antidiabétiques oraux ou insuline) peut augmenter les effets hypoglycémiants de ces agents, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus susceptible de se produire au cours des premières semaines du traitement combiné ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Un diabète jusque là latent pourrait se manifester pendant un traitement par diurétiques thiazidiques. L'hyperglycémie induite par les thiazides peut compromettre la maîtrise de la glycémie. La diminution du potassium sérique augmente l'intolérance au	Surveiller l'équilibre glycémique, administrer au besoin des suppléments de potassium, afin que les taux de potassium sérique demeurent adéquats, et ajuster la posologie des antidiabétiques au besoin. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

		<p>glucose.</p> <p>L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de la DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) pourrait augmenter le risque d'œdème de Quincke.</p>	
Antihypertenseurs	EC	<p>L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres agents antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, BCC, inhibiteurs de l'ECA, BRA et inhibiteurs directs de la rénine).</p> <p>Une réduction excessive de la tension artérielle peut parfois se produire après l'amorce du traitement chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec des diurétiques, et plus particulièrement chez ceux qui reçoivent des diurétiques depuis peu.</p>	<p>On peut réduire le risque que la première dose de cilazapril s'accompagne d'effets hypotenseurs soit en interrompant l'administration du diurétique, soit en augmentant l'apport sodé du patient avant de commencer l'administration du cilazapril.</p>
Cyclophosphamide, méthotrexate et autres antinéoplasiques	C	<p>L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et augmenter leurs effets myélodépresseurs.</p>	<p>Les paramètres hématologiques des patients recevant cette combinaison doivent être surveillés de près. Un ajustement de la dose des agents cytotoxiques pourrait être nécessaire.</p>
Chélateurs des acides biliaires, p. ex. cholestyramine, colestipol	EC	<p>Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques dans l'intestin, réduisant leur absorption gastro-intestinale de 43 % à 85 %.</p> <p>L'administration d'un thiazide 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides</p>	<p>Administrer le diurétique thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Administrer les deux agents toujours dans le même ordre.</p>

		biliaires réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 % à 35 %.	Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les thiazides diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium des os.	Surveiller les taux de calcium sérique, en particulier en cas d'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de suppléments de calcium et/ou de vitamine D ou d'en interrompre l'administration.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. Son administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Une intensification de la perte d'électrolytes, en particulier une hypokaliémie, peut se manifester.	Surveiller les taux de potassium sérique et ajuster la posologie des médicaments au besoin.
Cyclosporine		L'administration simultanée de cyclosporine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications pseudo-goutteuses.	Surveiller la fonction rénale, les électrolytes sériques, le taux d'acide urique et la concentration sanguine de cyclosporine. La portée clinique est inconnue.
Digoxine	EC	Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni aucune augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine) n'a été observée lorsqu'un traitement par du cilazapril (5 mg une fois par jour) a été administré à des	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine commande la prudence. En effet, étant donné qu'une hypokaliémie à médiation thiazidique peut survenir et accroître le

		<p>volontaires sains recevant de la digoxine (0,25 mg deux fois par jour).</p> <p>Les perturbations électrolytiques induites par les thiazides, comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, peuvent augmenter le risque d'intoxication par la digoxine, ce qui pourrait entraîner des arythmies mortelles.</p>	<p>risque d'arythmies associé à la digoxine durant le traitement par Teva-Cilazapril/HCTZ, il faut surveiller la kaliémie de près, ainsi que les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique s'il y a lieu.</p>
<p>Médicaments modifiant la motilité GI, p. ex. les agents anticholinergiques tels que l'atropine, et les agents procinétiques, tels que le métoclopramide et la dompéridone</p>	EC, T	<p>En raison de la réduction de la motilité GI et du ralentissement de la vidange gastrique qu'ils causent, les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques. Réciproquement, les agents procinétiques peuvent la réduire.</p>	<p>Un ajustement de la dose du diurétique thiazidique pourrait être nécessaire.</p>
<p>Sels d'or</p>	C	<p>De rares cas de réaction nitroïde (rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été signalés chez des patients ayant reçu des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA.</p>	<p>Faire preuve de prudence lorsque Teva-Cilazapril/HCTZ est administré en concomitance avec des sels d'or.</p>
<p>Antigoutteux (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)</p>	T, ECR	<p>L'hyperuricémie induite par les thiazides peut compromettre le traitement de la goutte par l'allopurinol ou le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut entraîner une augmentation de la fréquence de réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol.</p>	<p>Un ajustement de la posologie des antigoutteux pourrait être nécessaire.</p>
<p>Produits de contraste iodés</p>		<p>Augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë en présence de déshydratation induite par l'hydrochlorothiazide,</p>	<p>Il faut conseiller au patient d'absorber une quantité suffisante de liquide et rechercher des symptômes</p>

		<p>en particulier en cas d'administration de doses élevées de produit de contraste iodé.</p>	<p>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.</p>
Lithium	EC	<p>Des cas d'augmentation réversible des concentrations sériques de lithium ont été signalés chez des patients ayant reçu du lithium en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'intoxication par le lithium et augmenter davantage le risque déjà élevé de toxicité lithique associée aux inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>Des cas d'intoxication par le lithium, se manifestant entre autres par des symptômes sur le SNC, des modifications de l'ÉCG et une insuffisance rénale, ont été observés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>Le mécanisme qui a été proposé pour expliquer ce phénomène comprend une diminution de l'excrétion rénale du lithium, causée par la diminution de la sécrétion d'aldostérone, ou une diminution de la fonction rénale.</p>	<p>En général, on ne doit pas administrer de lithium en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA. L'administration de cilazapril avec du lithium n'est pas recommandée, mais si cette combinaison se révèle nécessaire, une surveillance étroite et fréquente des concentrations sériques de lithium s'impose.</p>
Produits médicaux susceptibles d'induire des torsades de pointes		<p>L'hydrochlorothiazide peut induire une hypokaliémie.</p>	<p>En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec prudence chez les patients qui reçoivent simultanément des</p>

			<p>produits médicaux susceptibles de causer des torsades de pointes, comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide); • les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide); • certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol). <p>Autres produits médicaux (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, kétansérine, pentamidine, terfénaire)</p>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine en dose ≥ 3 g/jour	EC	<p>La rétention hydrosodée produite par les AINS contrecarre les effets diurétiques et antihypertenseurs des thiazides.</p> <p>L'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA, y compris Teva-Cilazapril/HCTZ, et d'AINS (acide acétylsalicylique en doses anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs) peut donner lieu à une diminution de l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris Teva-</p>	<p>Cette combinaison doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Outre qu'il faille hydrater les patients adéquatement, il faut songer à surveiller les signes de détérioration de la fonction cardiaque ou de perte de la maîtrise de la tension artérielle après le début du traitement, puis périodiquement par la suite.</p>

		<p>Cilazapril/HCTZ, et d'AINS peut entraîner une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, voire mener à l'insuffisance rénale, et augmenter les taux de potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est déjà hypothéquée.</p> <p>L'adjonction de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à un traitement par l'indométacine (50 mg deux fois par jour) chez des patients hypertendus n'a pas entraîné de diminution de la tension artérielle. L'adjonction, toutefois, d'indométacine (50 mg deux fois par jour) à un traitement par le cilazapril (2,5 mg une fois par jour) n'a pas atténué les effets antihypertenseurs du cilazapril. Cette interaction ne semble pas survenir chez les patients traités par le cilazapril avant de recevoir un AINS. Aucune interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométacine n'a été mise en évidence.</p> <p>Ajoutée à la diminution du DFG induite par les thiazides, la diminution de l'irrigation rénale issue de l'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS peut mener à l'insuffisance rénale. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement vulnérables.</p>	
Autres antihypertenseurs	EC	L'administration de Teva-Cilazapril/HCTZ en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (p. ex. diurétiques,	Le traitement d'association avec ces médicaments doit être amorcé avec prudence, et les doses initiales

		<p>bêta-bloquants adrénérgiques) peut avoir des effets additifs.</p> <p>Il faut administrer avec prudence les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex. les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénérgiques).</p> <p>Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.</p>	<p>doivent être faibles.</p> <p>On recommande de surveiller la tension artérielle de près et d'envisager au besoin un ajustement de la dose ou du schéma posologique.</p>
Amines pressives (p. ex. norépinephrine)		Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit diminuée.	La portée clinique de cet effet n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS](p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	Son administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myorésolutifs de la famille des curares, p. ex. tubocurarine	ÉC	Les thiazides peuvent augmenter la réponse à certains myorésolutifs, par exemple aux dérivés du curare.	En raison du risque d'intensification et de prolongation de leurs effets myorésolutifs, l'administration concomitante de relaxants musculaires non dépolarisants doit être évitée.
Tétracycline	C	Une augmentation de la toxicité a été signalée par suite de l'administration avec des thiazides.	Si des signes de toxicité sont observés, une diminution de la dose ou l'arrêt des deux médicaments peut être nécessaire.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les thiazides pourraient induire une augmentation des concentrations sériques de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la

			dose de topiramate au besoin.
Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques / anesthésiques / narcotiques	C	L'utilisation concomitante d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale, de même que l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut accentuer la réduction de la tension artérielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	On recommande de surveiller la tension artérielle de près et d'envisager au besoin un ajustement de la dose ou du schéma posologique.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA) ou de médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	En raison de l'augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie qui lui est associée, l'inhibition double du SRA au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou de médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients.	Voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .
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 et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs de la mTOR	C, ECR	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) pourrait augmenter le risque d'œdème de Quincke.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .

ASC : aire sous la courbe; C : étude de cas; DFG : débit de filtration glomérulaire; EC : essai clinique; ECR : étude de cohorte rétrospective; EE : études épidémiologiques; T : théorique

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Teva-Cilazapril/HCTZ (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 deux composantes administrées seules, 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 plus élevées, tandis que les concentrations d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone sont diminuées. La hausse de l'ARP résulte de la perte de rétroaction négative sur la libération de rénine causée par la baisse des taux d'angiotensine II. La diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner de faibles hausses de la kaliémie ainsi qu'une déperdition hydrosodée. Chez les patients bénéficiant d'une fonction rénale normale, la kaliémie se maintient habituellement à l'intérieur de la gamme des valeurs normales au cours d'un traitement par le cilazapril. Les valeurs moyennes de la kaliémie ont augmenté de 0,02 MÉQ/L chez les patients dont la créatininémie de base était normale et de 0,11 MÉQ/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 natriurèse 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. L'hydrochlorothiazide ne semble pas se concentrer suffisamment dans les érythrocytes et le cerveau 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 abaissait la concentration en sodium des cellules musculaires lisses des artéioles et diminuait la réponse à la noradrénaline.

10.2 Pharmacodynamie

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

Aux doses recommandées, l'effet 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. Il y a lieu d'évaluer la tension artérielle après deux à quatre semaines de traitement et d'ajuster la posologie, au besoin. L'effet antihypertenseur du cilazapril se maintient durant le traitement au long cours. Aucune hausse rapide de la tension artérielle n'a été observée après le retrait subit du cilazapril.

Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont généralement moindres chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les différences raciales quant à la réponse au médicament ne sont plus manifestes lorsqu'on administre le cilazapril en association avec de l'hydrochlorothiazide.

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

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 usage 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 il est rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate, par hydrolyse de la fonction ester. Les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate et leur délai de manifestation après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril figurent ci-après :

Teva-Cilazapril/HCTZ

Tableau 6 – Pic plasmatique du cilazapril et du cilazaprilate et délai d’obtention

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

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

L’inhibition maximale de l’ECA est supérieure à 90 % après l’administration de 1 à 5 mg de cilazapril, tandis qu’elle varie entre 70 et 80 % après l’administration de 0,5 mg de cilazapril. On observe un effet proportionnel à la dose après l’administration de 1 à 5 mg de cilazapril. L’administration de 0,5 mg semble donner lieu à un effet non proportionnel à la dose, qui reflète la liaison à l’ECA. Les doses plus élevées de cilazapril sont associées à une durée plus longue d’inhibition maximale de l’ECA.

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

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

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

orale de 0,5 mg, de 1 mg, de 2,5 mg et de 5 mg de cilazapril, les demi-vies du cilazaprilate pendant la phase d'élimination terminale sont de 48,9 h, de 39,8 h, de 38,5 h et de 35,8 h, respectivement.

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

Absorption et distribution de l'hydrochlorothiazide : L'action diurétique débute dans les deux heures qui suivent l'administration orale et atteint son maximum au bout de 4 heures environ. L'activité diurétique dure environ 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hémato-encéphalique, et passe dans le lait maternel.

Métabolisme et excrétion 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 permis d'observer que la demi-vie plasmatique variait entre 5,6 et 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée en 24 heures.

Absorption de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide : L'administration concomitante du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide exerce peu d'effet, voire aucun, sur la biodisponibilité de l'un ou l'autre de ces deux médicaments. Le comprimé dans lequel sont associés ces deux médicaments est bioéquivalent à l'administration concomitante des deux composantes séparées.

Après l'administration orale de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont constamment atteintes dans les deux heures qui suivent l'administration. 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 le rein en grande partie sous forme inchangée, et sa demi-vie varie entre 7 et 11 heures.

Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) augmentent proportionnellement pour le cilazaprilate et l'hydrochlorothiazide à mesure qu'augmentent les 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 pour l'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 particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des groupes de volontaires sains âgés et jeunes, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et les aires sous la courbe ont été plus élevées chez les sujets âgés (de 39 % et de 25 %, respectivement) que chez les plus jeunes, mais la clairance totale et la clairance rénale y ont été moins élevées (de 20 % et de 28 %, respectivement).
- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des patients atteints de cirrhose hépatique compensée, modérée ou grave, on constate que les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate sont plus élevées (de 57 % et de 28 %, respectivement), qu'elles sont atteintes 30 minutes et 45 minutes plus tôt et que les clairances totales sont moindres (de 51 % et de 31 %, respectivement) comparativement à ce qu'on observe chez des sujets sains. La clairance rénale du cilazaprilate et ses demi-vies durant les phases d'élimination initiale et terminale sont diminuées de 52 %, de 42 % et de 62 %, respectivement.
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et leur délai de manifestation, les demi-vies durant la phase d'élimination initiale, les aires sous la courbe et les concentrations plasmatiques après 24 heures augmentent à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Les variations de ces paramètres sont faibles chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 40 mL/min ou plus. La clairance (totale et rénale) du cilazaprilate diminue parallèlement à la clairance de la créatinine. Le cilazaprilate n'est pas éliminé en cas d'insuffisance rénale complète. L'hémodialyse diminue jusqu'à un certain point les concentrations de cilazapril et de cilazaprilate.
- **Origine ethnique** : Les inhibiteurs de l'ECA sont moins efficaces comme antihypertenseurs chez les sujets de race noire d'origine africaine.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ce médicament entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant fermé hermétiquement.

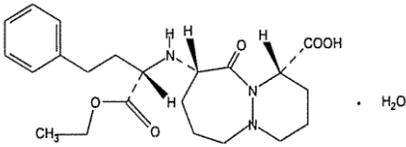
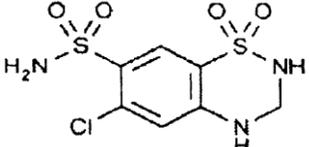
Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit le plus possible. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ni avec les ordures ménagères. Utiliser les « circuits de collecte » municipaux si possible.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :	CILAZAPRIL MONOHYDRATÉ	HYDROCHLOROTHIAZIDE
DÉNOMINATIONS COMMUNES	Cilazapril monohydraté	Hydrochlorothiazide
NOMS CHIMIQUES	Acide 9(S)-[1(S)-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropylaminol]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazino [1,2-a] [1,2] diazépine-1(S)-carboxylique, monohydraté	Chloro-6 dihydro-3,4 sulfamoyl-7 benzothiadiazine-1,2,4(2H) dioxyde-1,1
FORMULES DE STRUCTURE		
FORMULES MOLÉCULAIRES	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ • H ₂ O	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
MASSES MOLÉCULAIRES	435,5 g/mol	297,74 g/mol
DESCRIPTION PHYSIQUE	Le cilazapril est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre.
SOLUBILITÉ	Légèrement soluble dans l'eau. Librement soluble dans le méthanol et dichlorométhane.	Très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, quasi insoluble dans l'alcool. Complètement soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.
PKA ₁ , PKA ₂ :	3,3, 6,4	7,9, 9,2
PH (SUSPENSION À 1 %)	4,9	
COEFFICIENT DE PARTAGE	0,8 (octanol-tampon à pH 7,4 à 22 °C)	
POINT DE FUSION	Décomposition à 98 °C	Décomposition à 131 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Les tableaux ci-après présentent une comparaison de la biodisponibilité des comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide 5 mg/12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Inhibace® Plus 5 mg/12,5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée à l'insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique lors de deux traitements administrés à jeun à 35 sujets de sexe masculin et de sexe féminin (femmes ménopausées ou stériles [par chirurgie]), âgés entre 18 et 55 ans (inclusivement), en bonne santé et non fumeurs.

Cilazapril (1 × 5 mg/12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques‡ (%)	IC [§] _{90%}
ASC _T (ng*h/mL)	194,004 204,687 (32)	181,818 193,718 (37)	106,70	102,22 - 111,39
ASC _I (ng*h/mL)	195,225 205,827 (32)	183,016 194,889 (37)	106,67	102,24 - 111,29
C _{max} (ng/mL)	124,703 131,586 (32)	113,815 120,034 (31)	109,57	102,35 - 117,30
t _{max} [§] (h)	0,76 (21)	0,83 (28)		
t _{1/2} [§] (h)	1,05 (16)	1,02 (17)		

* Comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide à 5 mg/12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Inhibace® Plus à 5 mg/12,5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) (achetés au Canada)

§ Exprimé sous forme arithmétique (% CV) seulement

¶ Estimé d'après la régression linéaire (moindres carrés)

Hydrochlorothiazide (1 × 5 mg/12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques [‡] (%)	IC [‡] _{90%}
ASC _T (ng*h/mL)	516,995 531,541 (25)	513,899 528,844 (26)	100,60	97,83 - 103,45
ASC _I (ng*h/mL)	545,941 562,117 (26)	541,614 557,987 (26)	100,80	98,04 - 103,64
C _{max} (ng/mL)	75,273 78,289 (30)	79,632 83,194 (30)	94,53	88,35 - 101,13
t _{max} [§] (h)	2,07 (37)	1,90 (32)		
t _{1/2} [§] (h)	9,40 (10)	9,38 (8)		

* Comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide à 5 mg/12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Inhibace® Plus à 5 mg/12,5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) (achetés au Canada)

§ Exprimé sous forme arithmétique (% CV) seulement

‡ Estimé d'après la régression linéaire (moindres carrés)

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 métabolite actif du cilazapril, le cilazaprilate, a inhibé l'activité de l'ECA de poumons de lapins (CI₅₀ : 0,97-1,93 nM), de poumons de porcs (CI₅₀ : 2,83 nM), de poumons humains (CI₅₀ : 1,39 nM) et de plasma humain (CI₅₀ : 0,61 nM). Le cilazaprilate (20 mcM) n'a exercé aucun effet sur un certain nombre d'autres enzymes porcines, bovines ou humaines, à l'exception de la dipeptidylcarboxypeptidase d'*E. coli*.

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

Les doses de cilazapril ou de cilazaprilate requises pour diminuer *in vivo* de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine sont résumées dans le Tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 DE ₅₀ du cilazapril et/ou du cilazaprilate		
Modèle animal	Activité du cilazapril	Activité du cilazaprilate
Rats normotendus conscients	DE ₅₀ : 0,02 mg/kg — par voie orale (à 60 min)	
Rats SHR anesthésiés, surrénalectomisés unilatéralement et ayant subi une destruction de la médullosurrénale controlatérale	DE ₅₀ : 0,44 mcmol/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,06 mcmol/kg par voie intraveineuse
Rats présentant une hypertension rénale causée par la technique de Goldblatt (pince sur un des deux reins)	DE ₅₀ : 0,043 mg/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,006 mg/kg par voie intraveineuse
Chiens normotendus anesthésiés	DE ₅₀ : 0,035 mg/kg — (0,084 mcmol/kg) par voie intraveineuse	-

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

L'effet antihypertenseur du cilazapril a été évalué dans un certain nombre de modèles expérimentaux chez l'animal. Chez le rat génétiquement hypertendu (SHR : *spontaneously hypertensive rat*), des doses orales uniques de 10 et de 30 mg/kg de cilazapril ont réduit la tension artérielle systolique pendant plus de six heures. L'administration quotidienne répétée de doses orales de 10 et 30 mg/kg de cilazapril a démontré une activité pendant 24 heures et, à la dose la plus élevée, l'effet antihypertenseur est devenu maximal au bout d'une semaine. Lorsque l'administration du cilazapril était biquotidienne, la dose orale la plus faible capable de diminuer la tension artérielle systolique a été de 1 mg/kg. On a observé des diminutions de la tension artérielle systolique dépendantes de la dose lorsque la posologie orale variait entre 1 et 10 mg/kg deux fois par jour. L'administration biquotidienne de doses orales de 30 mg/kg n'a entraîné aucune augmentation additionnelle de l'effet.

L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 10 mg/kg de cilazapril ou de cilazaprilate à des rats SHR conscients n'a entraîné que de faibles baisses tensionnelles. La raison de cette disparité de réponse par rapport à l'administration par voie orale chez le même modèle animal n'a pas été élucidée.

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

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

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

L'administration orale de 3 mg/kg de cilazapril n'a exercé aucun effet sur la hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque au moment de l'effort chez le chat conscient. Chez le chat anesthésié, le cilazapril (10 mg/kg par voie intraveineuse) a augmenté la force de

contraction du ventricule droit (28 %) et le débit cardiaque (19 %). Les changements de la fréquence cardiaque ont été mineurs.

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

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

La distribution des substances liées au médicament se limite en grande partie aux organes d'excrétion, mais tous les principaux tissus sont exposés, y compris les fœtus d'animaux gravides. Il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire et plus de 95 % de la dose est récupérée dans les trois jours. L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, en particulier dans le foie et le rein. L'élimination est rapide chez toutes les espèces. Plus de 90 % de la quantité totale retrouvée dans les urines est récupérée dans les 24 heures. L'élimination s'effectue principalement par voie hépatique chez le rat et le babouin, et par voie rénale chez le ouistiti.

Pharmacologie de l'hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide augmente l'élimination rénale du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes conjointement avec un certain volume d'eau et entraîne une perte simultanée, habituellement minime, de bicarbonate. L'hydrochlorothiazide diminue légèrement l'élimination de l'ammoniaque, et il peut s'ensuivre une hausse de la concentration sanguine d'ammoniaque. L'élimination du potassium est légèrement augmentée. L'hydrochlorothiazide diminue l'élimination du calcium et augmente l'élimination du magnésium.

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

Pour obtenir des renseignements complets sur la pharmacologie de l'hydrochlorothiazide, se reporter aux diverses monographies de ce produit.

Pharmacologie de l'association cilazapril et 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
Études de pharmacologie précliniques : cilazapril et hydrochlorothiazide

Étude	Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Résultats/ Observations
<p>Effets de l'HCTZ sur le cilazapril</p> <p>Modulation par l'HCTZ de l'effet antihypertenseur du cilazapril chez des rats génétiquement hypertendus.</p>	<p>Rats SHR mâles ayant subi une destruction unilatérale de la médullosurrénale et à une surrénalectomie controlatérale</p>	<p>Orale</p>	<p>10 (cilazapril) 30 (HCTZ)</p>	<p>Bien que l'HCTZ seul n'exerce aucun effet sur la tension artérielle, il a augmenté de façon significative (allant jusqu'à 24 mmHg) la diminution de la tension artérielle produite par le cilazapril.</p>

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

Étude	Espèce	Description	N	Dose, voie d'administration et forme pharmaceutique	Conclusions
1	Rat	Étude de toxicité orale de 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 de ces médicaments administrés seuls. Lorsqu'on a administré l'association CLZ-HCTZ, on a observé une hausse de l'accumulation d'HCTZ à mesure qu'augmentait la dose d'HCTZ. L'HCTZ n'a pas modifié le sort du CLZ lorsque ces médicaments ont été administrés conjointement.
2	Babouin	Étude de toxicité de 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 40,5 ou 270 mg/kg/jour a entraîné une diminution de la clairance plasmatique de l'HCTZ et une légère diminution de la clairance plasmatique du CLZ ³ au bout de 7 jours.
3	Babouin	Étude de toxicité de 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	DL₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	M	orale	4 600
	F	orale	2 500 — < 5 000
	M + F	intraveineuse	> 250
	M	intrapéritonéale	1 600
	F	intrapéritonéale	1 300
	M + F	sous-cutanée	> 1 000
Rat	M + F	orale	> 4 000 - < 5 000
	M + F	intrapéritonéale	830
Singe	M + F	orale	> 4 000 - < 5 000

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

Tableau 11 Toxicité aiguë de l'association cilazapril et hydrochlorothiazide			
Espèce	Sexe	Voie d'administration	Observations et DL₅₀ (mg/kg)
Souris	M	orale ¹	CLZ ⁴ + HCTZ ⁵ (6:10) — 3 500 exprimés sous forme de la composante CLZ. CLZ - 3 300 HCTZ - > 8 300
Souris Rat	M + F	orale ² orale ³	Aucune mort ni aucune observation clinique n'ont été notées.

1. Gavage

2. Capsule — 50 capsules/kg (souris)

3. Capsule — 30 capsules/kg (rat)

4. Cilazapril

5. Hydrochlorothiazide

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

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

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

Espèce (N ^{bre} /groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Rat (16M + 16F)	4 semaines	25, 125, 625	orale	<p>Tous les groupes : salivation; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité (mâles).</p> <p>125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments (mâles seulement à 125 mg/kg/jour); légère diminution du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite (mâles); très léger épaissement de la paroi des artéριοles glomérulaires afférentes du rein (mâles) (1/10 à 125 mg/kg/jour, 6/10 à 625 mg/kg/jour).</p> <p>625 mg/kg/jour : hausse des valeurs de l'azote uréique sanguin (1,5x) (mâles); diminution du nombre de CNMO¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).</p>
Singe ouistiti (3/6M + 3F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	<p>15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite.</p> <p>50 mg/kg/jour : augmentation de l'urée plasmatique (2x), des ions K⁺ et du cholestérol; augmentation de l'incidence de cellules de tubules rénaux dans l'urine.</p>

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

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

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

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

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

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

Tableau 12
Toxicité à long terme du cilazapril

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

1. Cellules nucléées dans la moëlle osseuse

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

Les études de toxicité aiguë et chronique ont permis de constater que l'hydrochlorothiazide était relativement peu toxique. Au cours des études de toxicité aiguë menées chez la souris, la DL₅₀ chez 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 3130 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, de 1000 et de 2000 mg/kg/jour sous forme de suspension cinq jours par semaine pendant trois semaines n'a entraîné aucun signe d'effet médicamenteux. Trois des rats ayant reçu 2000 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, de 500 et de 1000 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 lié au médicament n'a été décelé au moment de l'autopsie. Les chiens ont reçu des doses orales de 0, de 125 et de 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 liés au médicament.

Tableau 13
Toxicité à long terme de l'association cilazapril / hydrochlorothiazide

Espèce (N ^{bre} /groupe)	Durée de l'étude	Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration	Effets
Rat	2 semaines	0 (témoin, véhicule seulement), intubation	
(6M ¹ + 6F ²)		<p>a) CLZ³ + HCTZ⁴ (1:5) : 0,2 + 1; 2,5 + 12,5; 50 + 250</p> <p>b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : 0,2 + 2,5; 2,5 + 31,3; 50 + 625</p>	<p>a) CLZ + HCTZ (1:5) : <u>2,5 + 12,5</u> — légère diminution de la concentration sérique en sodium et en chlorure chez les mâles; augmentation du poids relatif des reins chez les femelles.</p> <p><u>50 + 250</u> — diminution du gain de poids corporel, de la consommation d'aliments et de la teneur sérique en sodium et en chlorure; — augmentation de l'azote uréique sanguin et du poids relatif des reins; — légères augmentations de la glycémie chez les femelles; — lésions nécrotiques de la muqueuse glandulaire de l'estomac.</p> <p>b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : <u>2,5 + 31,3</u> — légères diminutions de la concentration sérique en sodium, en potassium et en chlorure; — diminution de la concentration sérique en triglycérides chez les mâles et augmentation du poids relatif des reins chez les femelles.</p> <p><u>50 + 625</u> — diminution du gain de poids corporel, de la consommation d'aliments, de la concentration sérique en calcium (mâles), en sodium, en chlorure, en potassium et en triglycérides (mâles); — augmentation de la valeur relative de la glycémie (mâles) et de l'azote uréique sanguin; — augmentation du poids relatif des reins (femelles), du poids absolu et relatif des surrénales (mâles) et du poids relatif des ovaires; — lésions nécrotiques de la muqueuse glandulaire de l'estomac.</p>

Tableau 13
Toxicité à long terme de l'association cilazapril / hydrochlorothiazide

Espèce (N ^{bre} /groupe)	Durée de l'étude	Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration	Effets
		c) HCTZ — 625	c) HCTZ — 625 — diminution de la concentration sérique en potassium (les deux sexes) et en chlorure (femelles).

Rat (12M + 12F)	26 semaines	<p>0 (témoin, véhicule seulement), intubation</p> <p>a) CLZ + HCTZ (1:1,25) : 0,2 + 0,25; 2,2 + 2,75; 25 + 31</p> <p>b) CLZ + HCTZ (1:12,5) : 0,2 + 2,5; 2,2 + 27,5; 25 + 312,5</p>	<p>a) CLZ + HCTZ (1:1,25) :</p> <p><u>2,2 + 2,75</u> — légère diminution de la concentration sérique en sodium et en chlorure (F); diminution du poids absolu du cœur (M).</p> <p><u>25 + 31</u> — légère diminution de la densité urinaire (M); hausse des taux d'azote uréique sanguin (41 % chez les femelles, approximativement le double chez les mâles), diminution de la concentration sérique en sodium et en chlorure, diminution de la concentration sérique en calcium (M). — augmentation du poids relatif des reins (M) et diminution du poids absolu du cœur (M). — hypertrophie et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et hypertrophie des artérioles rénales afférentes.</p> <p>b) CLZ + HCTZ (1:12,5) :</p> <p><u>2,2 + 27,5</u> — diminution du gain de poids corporel (M); augmentation de l'azote uréique sanguin (21 % chez les femelles et 39 % chez les mâles); légère diminution de la concentration sérique en sodium et en chlorure; augmentation du poids relatif des reins et diminution du poids absolu du cœur (M).</p> <p><u>25 + 312,5</u> — diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments; légère diminution de la densité urinaire (M); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (60-100 %); diminution de la concentration sérique en sodium et en chlorure; diminution de la concentration sérique en triglycérides et en calcium (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.</p>
--------------------	-------------	---	---

Tableau 13
Toxicité à long terme de l'association cilazapril / hydrochlorothiazide

Espèce (N ^{bre} /groupe)	Durée de l'étude	Doses (mg/kg/jour) et voie d'administration	Effets
		c) CLZ – 25 d) HCTZ — 31; 312,5	c) CLZ — <u>25</u> — augmentation de 38 % du taux d'azote uréique sanguin (M) et diminution de la concentration sérique en sodium; hypertrophie et hyperplasie des artérioles juxtaglomérulaires et hypertrophie des artérioles rénales afférentes. d) HCTZ — <u>31</u> — diminution de la concentration sérique en sodium (F), en chlorure et en potassium. <u>312,5</u> — diminution de la concentration sérique en sodium (F), en potassium et en chlorure, augmentation des poids absolus et relatifs des reins et de la thyroïde (F).
Babouin (6M + 6F)	26 semaines (période de rétablissement 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 orale (gavage)	CLZ + HCTZ (1:1,25) <u>3 + 3,75</u> — diminution réversible du gain de poids corporel (M), diminution de la densité urinaire; — légère hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires des reins. <u>20 + 25</u> — diminution du gain de poids corporel et de la motricité; — réduction réversible du nombre d'érythrocytes et augmentation réversible de l'azote uréique sanguin et de la concentration sérique en créatinine et en calcium; — diminution de la densité urinaire et de la concentration sérique en phosphore; — hypertrophie des artérioles afférentes des glomérules rénaux et des cellules juxtaglomérulaires.

1. *Mâle*
2. *Femelle*
3. *Cilazapril*
4. *Hydrochlorothiazide*

Pouvoir carcinogène :

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

Pouvoir carcinogène de l'hydrochlorothiazide : Les données expérimentales disponibles ont révélé des résultats inconsistants quant à l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris, y compris des données contradictoires sur la survenue d'adénomes hépatiques observés chez la souris mâle, à la dose la plus élevée et de phéochromocytomes surrenaux observés dans une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

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 mcg/mL), épreuve sur la synthèse non prévue de l'ADN (jusqu'à 200 mcg/mL), détermination de l'effet mutagène sur des cellules V79 de hamsters chinois avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 4 800 mcg/mL), épreuve sur les aberrations chromosomiques avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 3 500 mcg/mL) ou épreuve *in vivo* de formation de micronoyaux chez la souris (2,0 g/kg).

Pouvoir mutagène de l'hydrochlorothiazide : Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Pouvoir mutagène de l'association cilazapril-hydrochlorothiazide : Les tests d'Ames, effectués avec et sans activation métabolique, ont mis en évidence un faible pouvoir mutagène lorsque le cilazapril est mis en présence d'hydrochlorothiazide. 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 avait aucun signe de mutation génique, en présence ou en l'absence de systèmes métabolisants exogènes, lorsque l'association médicamenteuse a été testée chez la souche de levure *Saccharomyces cerevisiae* D7 (jusqu'à 5000 mcg/mL) et chez des cellules V79 de hamsters chinois (jusqu'à 1920 mcg/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 relative à la reproduction et au développement :

Au cours des études de fécondité et de reproduction générale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour de cilazapril a entraîné une plus grande fréquence de nidations infructueuses, un nombre moindre de fœtus viables, une progéniture de plus petite taille et la dilatation du bassin du rein chez les petits. Aucun effet tératogène 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 la progéniture des rats ayant reçu une dose de 400 mg/kg/jour. Au cours des tests de toxicité périnatale et postnatale réalisés chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour a entraîné une plus grande mortalité parmi les petits, des ratons de plus petite taille et un retard du déroulement du pavillon de l'oreille. Après l'administration de ¹⁴C-cilazapril à des femelles gravides de diverses espèces (souris, rats et singes), on a décelé de la radioactivité chez les fœtus.

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 2400 mg/kg/jour (400 mg/kg/jour de CLZ et 2000 mg/kg/jour 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/kg/jour de CLZ et 250 mg/kg/jour de HCTZ), on a observé une augmentation de la fréquence des cas d'ossification incomplète de l'os frontal, et lorsque la posologie était de 2400 mg/kg/jour (400 mg/kg/jour de CLZ et 2000 mg/kg/jour de HCTZ), on a constaté une hausse de la fréquence des cas 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 des cas de dilatation du bassin du rein. On interprète tous ces effets comme des manifestations d'un retard du développement.

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

Tableau 14
Reproduction et tératologie (cilazapril)

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

Tableau 14
Reproduction et tératologie (cilazapril)

Espèce (N ^{bre} /groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Effets
Fertilité et performance reproductive générale				
Singe cynomolgus (10 ou 11F)	0, 20	orale	Du 21 ^e au 31 ^e jour ou du 32 ^e au 45 ^e jour de la gestation.	<p>Groupe témoin : diminution de la consommation d'aliments et diarrhée (5/10 femelles); 2/10 avortements entre les 51^e et 53^e jours de la gestation; faible incidence d'anomalies squelettiques de la queue (2/8 fœtus) et des côtes (2/8).</p> <p>20 mg/kg/jour — Du 21^e au 31^e jour : diminution de la consommation d'aliments (10/10 femelles); diarrhée (2/10); vomissements (2/10). Anomalies squelettiques — côtes (2/8 fœtus); humérus (2/8), partie distale de la queue (4/8) et prépuce non visible (2/8) — non liées au traitement.</p> <p>20 mg/kg/jour — Du 32^e au 45^e jour : diminution de la consommation d'aliments ou diarrhée (11/11 femelles); 5/11 avortements; 2/11 morts maternelles (non liées au traitement). Variations de la queue et de l'humérus (1/5 fœtus) — non liées au traitement.</p>
Toxicité péri- et postnatale				
Rat Charles River [CDCrI:CD (SD) BR] (25 ou 30F)	0, 1, 7, 50	orale	Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas	<p>Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18^e jour après l'accouplement ou entre les 4^e et 16^e jours de la lactation (dus à une erreur posologique).</p> <p>Génération F₁ à 50 mg/kg/jour : augmentation de la mortalité des petits (4,9 %); diminution du gain de poids corporel durant la lactation; léger retard du déroulement du pavillon de l'oreille.</p>

Hydrochlorothiazide : De l'hydrochlorothiazide a été administré à des rats au cours d'une étude menée chez deux portées, à des souris lors d'une étude portant sur deux générations, et à des lapins lors d'un test de gestation reconnu. Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effets tératogènes de l'hydrochlorothiazide. Les petits que l'on a laissé survivre jusqu'au sevrage ou à la maturité n'ont présenté aucun signe d'effets liés 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	<u>100 + 500</u> :	- Diminution du poids maternel et légère augmentation des pertes après la nidation et du taux de résorption.
		orale (gavage)	<u>400 + 2000</u> :	- Diminution du poids maternel et de la consommation d'aliments et augmentation de la salivation - 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 + 2 000	<u>50 + 250</u> :	- ossification incomplète de l'os frontal.
		orale (gavage)	<u>400 + 2000</u> :	- légère diminution du gain de poids corporel chez les mères à partir du 6 ^e jour de la gestation; augmentation de l'incidence des cas de dilatation du bassin du rein, d'ossification incomplète des os frontal et pariétaux, de mauvais alignement des sternèbres et de variantes de sternèbres.
		0 (témoin, véhicule seulement) CLZ + HCTZ (1:5) :	<u>6 + 31</u> :	- coloration du museau

		6 + 31; 40 + 200; 90 + 450; 200 + 1 000	<u>40 +</u> <u>200</u> :	- coloration du museau, salivation et diminution du gain de poids maternel et de la consommation d'aliment - diminution du poids des utérus gravides et du poids des fœtus.
		orale (gavage)	<u>90 +</u> <u>450</u> :	- coloration du museau, salivation et diminution du gain de poids maternel et de la consommation d'aliments; - diminution du poids des utérus gravides et du poids des fœtus.

Required parameters are missing or incorrect.

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	
				- Une mère trouvée morte le 20 ^e jour de la gestation manifestait la veille (19 ^e jour de la gestation) des tremblements, une posture voûtée, de la faiblesse, une diminution de la motricité et un manque de coordination 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</u> <u>1000</u> :	- coloration du museau, salivation et diminution du gain de poids maternel et de la consommation d'aliments; - 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 foetus. Cette mère présentait un pelage rouge, une diminution de la motricité, une diminution de la température, une attitude voûtée, une respiration laborieuse, de la 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 orale (gavage)	<u>> 6 +</u> <u>31</u> :	- diminution du gain de poids maternel et de la consommation d'aliments
			<u>> 16 +</u> <u>80</u> :	- diminution du poids des fœtus.

			<u>40 +</u> <u>200</u> :	- augmentation du nombre d'anomalies squelettiques mineures (retard de l'ossification d'une variété d'os), jugée secondaire à la diminution du poids des fœtus.
--	--	--	-----------------------------	---

Toxicologie particulière :

L'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'INHIBACE PLUS® (comprimés à 5 mg/12,5 mg), numéro de contrôle de la présentation : 262136, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Allemagne, 15 août 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr^mTeva-Cilazapril/HCTZ

Comprimés de cilazapril et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Cilazapril/HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Cilazapril/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) comme Teva-Cilazapril/HCTZ peuvent faire du tort à votre bébé et même causer sa mort. Par conséquent, vous ne devez **PAS** prendre Teva-Cilazapril/HCTZ si vous êtes enceinte.
- Si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte pendant votre traitement, cessez immédiatement de prendre Teva-Cilazapril/HCTZ 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.

À quoi Teva-Cilazapril/HCTZ sert-il?

- Teva-Cilazapril/HCTZ est utilisé chez les adultes pour abaisser une tension artérielle élevée.

Comment Teva-Cilazapril/HCTZ agit-il?

Teva-Cilazapril/HCTZ est une association de deux ingrédients médicinaux :

- Le cilazapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il aide à faire baisser la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique; il stimule la production d'urine. Ce médicament aide aussi à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à le prendre régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de Teva-Cilazapril/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : cilazapril et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : amidon, copovidone, lactose monohydraté, stéaryl fumarate de sodium et talc. La pellicule d'enrobage colorée contient les substances suivantes : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.

Teva-Cilazapril/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Teva-Cilazapril/HCTZ

Vous ne devez pas prendre Teva-Cilazapril/HCTZ si :

- vous êtes allergique au cilazapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres ingrédients de Teva-Cilazapril/HCTZ;
- vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfonamides; en général, le nom de l'ingrédient médicamenteux de ces médicaments se termine en « 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 arrive, veuillez à en informer votre professionnel de la santé;
- 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** Teva-Cilazapril/HCTZ 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 Teva-Cilazapril/HCTZ durant la grossesse peut nuire à l'enfant, voire causer son décès;
- vous allaitez. Teva-Cilazapril/HCTZ passe dans le lait maternel;
- vous avez une intolérance au lactose (incapacité à digérer le lactose, un sucre du lait) ou présentez l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

Teva-Cilazapril/HCTZ 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.

Avant de prendre Teva-Cilazapril/HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous utilisez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle;
- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir des injections pour réduire vos allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous souffrez d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous êtes sous dialyse;
- vous êtes atteint de goutte;
- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau. Votre risque peut être 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 d'une personne s'attaque à sa peau, ses tissus et ses organes). Cela peut inclure le lupus (lupus érythémateux disséminé) ou la sclérodermie (une maladie de peau entraînant un durcissement ou un épaissement de la peau);
- vous devez vous soumettre à des séances d'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement qui vise à abaisser le taux de cholestérol-LDL dans le sang);
- vous êtes déshydraté, ou vous avez récemment souffert de vomissements excessifs ou de diarrhées répétées ou transpiré abondamment;
- vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou du liquide dans les poumons) après avoir pris de l'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous devenez très essoufflé(e) ou avez de la difficulté à respirer après avoir pris Teva-Cilazapril/HCTZ, consultez immédiatement un médecin;
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous avez un faible taux de calcium 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 pertinentes

Risque de cancer de la peau : Teva-Cilazapril/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez Teva-Cilazapril/HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée. Pendant que vous prenez Teva-Cilazapril/HCTZ :

- 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 Teva-Cilazapril/HCTZ 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 mener à la cécité permanente.
- **Épanchement choroïdien :** Accumulation anormale de liquide dans votre œil qui peut provoquer des changements dans la vue.

Si votre vision change, cessez de prendre Teva-Cilazapril/HCTZ et consultez immédiatement un professionnel de la santé. Ces deux anomalies visuelles sont liées l'une à l'autre et peuvent survenir quelques heures ou quelques semaines après le début du traitement par Teva-Cilazapril/HCTZ.

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 Teva-Cilazapril/HCTZ. 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.

Bilan de santé et tests : Avant, durant et après votre traitement, vous pourriez avoir des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé. 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;
- vos paramètres sanguins;
- votre taux de glucose, si vous souffrez de diabète;
- vos taux d'électrolytes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec Teva-Cilazapril/HCTZ incluent :

- les médicaments qui contiennent de l'aliskirène utilisés pour abaisser la tension artérielle si vous avez le diabète ou des problèmes aux reins;
- les médicaments qui contiennent un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, l'association sacubitril/valsartan), utilisés pour traiter les insuffisances cardiaques. Ne prenez pas Teva-Cilazapril/HCTZ au cours des 36 heures suivant le passage à l'association sacubitril/valsartan ou l'arrêt de ce traitement. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Cilazapril/HCTZ :

- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), utilisée pour traiter le syndrome de West;
- les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang (p. ex., les médicaments contenant du triméthoprime et du cotrimoxazole [également appelé triméthoprime/sulfaméthoxazole] la ciclosporine, l'héparine, les suppléments à base de potassium, les diurétiques d'épargne potassique et les substituts de sel contenant du potassium);
- les autres médicaments anti-hypertenseurs utilisés pour traiter la tension artérielle élevée, comme :
 - la guanéthidine;
 - la méthildopa;
 - les bêtabloquants;
 - les vasodilatateurs;
 - les bloqueurs des canaux calciques;
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
 - les bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II (BRA);
 - les inhibiteurs directs de la rénine;
 - les diurétiques (médicaments faisant uriner) (p. ex., spironolactone, triamtère, amiloride ou éplérénone);
 - les agents bloqueurs ganglionnaires ou agents bloquant les neurones adrénérgiques;
 - les sympathomimétiques;

- les médicaments causant une inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA).
- l'alcool;
- les barbituriques, qui aident à dormir;
- les narcotiques, utilisés pour réduire les douleurs intenses;
- l'amphotéricine B, utilisée pour traiter les infections fongiques;
- les médicaments contre le cancer (y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate);
- les antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], dont le citalopram, l'escitalopram, la sertraline et les antidépresseurs tricycliques, dont l' amitriptyline, la clomipramine, l'imipramine);
- les antidiabétiques et les médicaments hypoglycémiques, utilisés pour traiter le diabète (p. ex., insuline, alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine);
- les résines chélatrices des acides biliaires utilisées pour abaisser le taux de cholestérol (p. ex., la cholestyramine et le coléstipol);
- les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- les corticostéroïdes, utilisés pour soulager la douleur et l'enflure articulaires;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal (p. ex., atropine, métoclopramide et dompéridone);
- les anticonvulsivants, utilisés pour le traitement de l'épilepsie (p. ex. carbamazépine et topiramate);
- les médicaments pouvant causer des rythmes cardiaques anormaux, comme :
 - les antiarythmiques (p. ex., quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, defetilide et ibutilide);
 - les antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol);
 - d'autres produits médicaux (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, kétansérine, pentamidine, terfénaire).
- les médicaments utilisés pour traiter la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase et probénécide);
- le lithium, utilisé pour le traitement du trouble bipolaire;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (p. ex., aspirine, acide acétylsalicylique, ibuprofène, naproxène, célécoxib);
- les myorelaxants, utilisés pour soulager les spasmes musculaires (p. ex., le tubocurare);
- l'or (aurothiomalate de sodium) et les sels d'or utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique;
- les tétracyclines, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- l'amantadine, utilisée pour traiter la grippe et réduire les symptômes de la maladie de Parkinson;
- les produits de contraste contenant de l'iode, utilisés pour l'imagerie médicale;
- les inhibiteurs de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une greffe (p. ex., sirolimus, évérolimus et temsirolimus);
- les anesthésiques, utilisés durant les chirurgies;
- les amines vasopressives, utilisées pour augmenter la tension artérielle (p. ex. norépinéphrine).

Utilisation de Teva-Cilazapril/HCTZ

- Teva-Cilazapril/HCTZ n'est pas destiné au traitement de première intention. On doit d'abord stabiliser votre pression à l'aide des composants individuels (cilazapril et hydrochlorothiazide) de Teva-Cilazapril/HCTZ.
- Prenez Teva-Cilazapril/HCTZ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- On recommande de prendre la dose à peu près à la même heure tous les jours.

Teva-Cilazapril/HCTZ

- Avalez les comprimés Teva-Cilazapril/HCTZ entiers avec un grand verre d'eau, SANS les mâcher, ni les écraser;
- Teva-Cilazapril/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments. Si Teva-Cilazapril/HCTZ vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Cela dépendra de votre traitement actuel avec les composants individuels de Teva-Cilazapril/HCTZ (c'est-à-dire le cilazapril et l'hydrochlorothiazide).

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Cilazapril/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de Teva-Cilazapril/HCTZ

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Cilazapril/HCTZ. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- douleur abdominale
- altération du goût
- constipation
- réduction de l'appétit
- diarrhée
- étourdissements
- somnolence
- toux sèche
- bouche sèche ou enflée
- sensation de fatigue
- rougissement
- maux de tête
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- crampes musculaires
- nausées
- sensation de picotements
- éruption cutanée
- nez bouché ou qui coule
- éternuements
- transpiration plus abondante que d'habitude

- troubles du sommeil
- malaises gastriques
- vomissements
- faiblesse

Teva-Cilazapril/HCTZ 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 le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Baisse ou hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire ou malaise général.		√	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement ou sensation de tête légère (peut survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout).	√		
Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache sur la peau qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
PEU FRÉQUENT			
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, démangeaisons, fièvre, crampes abdominales, gêne ou oppression thoracique.			√
Angine de poitrine (manque d'oxygène dans le muscle cardiaque) : douleurs thoraciques, essoufflement, étourdissements, fatigue, estomac dérangé, vomissements, transpiration, oppression thoracique, gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents.		√	
Troubles respiratoires : essoufflement, difficultés respiratoires, oppression, toux ou respiration sifflante.			√
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, fréquence cardiaque irrégulière.		√	
Hausse du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim ou de la soif.	√		
Troubles rénaux : variation de la fréquence des mictions (augmentation ou diminution), nausées, vomissements, enflure des extrémités ou fatigue		√	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur à l'abdomen, nausées, vomissements, perte de l'appétit.		√	
Lupus (maladie auto-immune survenant quand le système immunitaire de votre corps attaque vos propres tissus et		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
organes) : fièvre, fatigue, douleurs articulaires et musculaires ou sensation de malaise général.			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			√
Tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, cœur qui débat.		√	
RARE			
Diminution du taux de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue ou faiblesse.		√	
Diminution du taux de globules blancs : infections, mal de gorge, fièvre, fatigue, courbatures, douleurs ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		√	
TRÈS RARE			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : essoufflement grave, fièvre, faiblesse ou confusion.			√
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation grave de la peau pouvant atteindre notamment la partie interne des lèvres, les yeux, la bouche, les voies respiratoires et les parties génitales, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions lymphatiques, de douleur articulaire, de jaunissement de la peau ou des yeux, et d'une urine foncée.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements cardiaques irréguliers ou teint pâle.		√	
Troubles visuels : - Myopie : difficulté subite à voir de loin ou vue brouillée - Glaucome : augmentation de la pression oculaire ou douleur oculaire - Épanchement choroidien : taches aveugles, douleurs oculaires ou vision trouble			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute tenace qui empire en position couchée, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides ou sensibilité à la palpation de l'abdomen		√	
AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : faiblesse, vision trouble, difficulté à articuler, trouble de l'élocution, affaissement du visage, étourdissements ou mal de tête.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Teva-Cilazapril/HCTZ

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C.
Gardez le contenant fermé hermétiquement.

Rangez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Pour plus amples renseignements au sujet de Teva-Cilazapril/HCTZ

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9

Dernière révision : 31 mars 2023