

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-CILAZAPRIL

Comprimés de monohydrate de cilazapril

1 mg, 2,5 mg, 5 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 16 novembre 2021

N° de contrôle : 257402

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 14 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 21 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 26 |
| SURDOSAGE..... | 29 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 30 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 33 |
| INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION..... | 34 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 34 |
| | |
| PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 36 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 36 |
| ESSAIS CLINIQUES | 37 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 38 |
| TOXICOLOGIE | 42 |
| RÉFÉRENCES | 54 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR | 55 |

Pr MYLAN-CILAZAPRIL

Comprimés monohydrate de cilazapril

1 mg, 2,5 mg, 5 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|--|
| Orale | Comprimés / 1 mg, 2,5 mg, 5 mg | dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune no. 10 (<i>concentration 5 mg seulement</i>), AD&C bleu no. 2 (<i>concentration 5 mg seulement</i>), AD&C rouge no. 40 (<i>concentration 5 mg seulement</i>), AD&C jaune no. 6 (<i>concentration 5 mg seulement</i>), hydroxypropyl méthylcellulose (<i>concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement</i>), lactose anhydre, polydextrose (<i>concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement</i>), polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge (<i>concentration 2.5 mg seulement</i>), bicarbonate sodique, fumarate de sodium stéaryle, dioxyde de titane, triacétine (<i>concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement</i>) et oxyde de fer jaune (<i>concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement</i>) |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Lors de l'administration de Mylan-Cilazapril, il convient d'envisager le risque d'œdème de Quincke (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hypertension

Mylan-Cilazapril est habituellement indiqué lorsque le traitement par diurétique ou bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

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

L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Cilazapril en présence d'hypertension réno-vasculaire n'ont pas été établies; l'administration de ce médicament n'est donc pas recommandée pour traitement en présence de ce trouble.

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

Insuffisance cardiaque congestive

Mylan-Cilazapril est indiqué comme traitement d'appoint de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients qui n'ont pas répondu adéquatement à l'administration de digitaliques et/ou de diurétiques. Il existe peu de données sur les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon les critères de la *New York Heart Association (NYHA)* (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le traitement à Mylan-Cilazapril doit être amorcé sous étroite surveillance médicale.

Gériatrie :

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

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Cilazapril (cilazapril) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au cilazapril, à l'un des composants du produit ou du contenant ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA. Pour une liste complète, voir la section Présentation, composition et conditionnement;
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique ou antécédents d'œdème de Quincke relié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#));
- Anurie;
- Ascite;
- Femmes enceintes ou qui essaient de le devenir ou femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception adéquate (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Populations spéciales, Femmes enceintes](#), et [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#));
- Femmes qui allaitent (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Femmes qui allaitent](#));
- L'utilisation concomitante avec les médicaments à base d'aliskirène chez les patients suivants :
 - Patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2)
 - Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Blocage double du système rénine-angiotensine \(SRA\) et Fonction rénale](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Blocage double du système rénine-angiotensine \(SRA\) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène](#));
- Intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose puisque Mylan-Cilazapril contient du lactose (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité / Résistance](#)).
- Emploi concomitant avec des médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan). Ne pas administrer Mylan-Cilazapril pendant au moins 36 heures avant ou après l'administration de la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan—un médicament à base d'un inhibiteur de la néprilysine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Appareil cardiovasculaire

Œdème de Quincke

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

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à la prise d'un inhibiteur de l'ECA peuvent être plus exposés à l'œdème de Quincke lors d'un traitement par inhibiteur de l'ECA (voir [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 la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus ou évérolimus) ou des inhibiteurs du dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine)) pourrait entraîner un risque accru d'oedème de Quincke (difficulté soudaine à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge, des mains ou des pieds). De plus, la prudence s'impose lors de l'administration d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou d'inhibiteurs du DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine)) en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Sténose aortique ou cardiopathie obstructive

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

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

Hypotension

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

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

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

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

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

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

Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA)

Certaines données montrent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tel Mylan-Cilazapril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris de l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73m²). Par conséquent, l'utilisation de Mylan-Cilazapril en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris Mylan-Cilazapril, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Sphère ORL

Toux

On a signalé une toux sèche persistante qui ne disparaît, en général, qu'après la diminution de la dose de cilazapril ou le retrait du médicament.

Il faut envisager cette possibilité dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Ethnie

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

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose

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

Il convient d'envisager 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.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

On a observé une hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique, avec ou sans nécrose), un ictère et des hausses des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique durant la thérapie avec cilazapril chez des patients déjà porteurs, ou non, d'anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, ces troubles se sont corrigés après le retrait du médicament.

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

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

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

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont causé un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose hépatique fulminante, parfois fatale. La pathogenèse de ce syndrome n'a pas été élucidée.

Hyperkaliémie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet est habituellement négligeable lorsque la fonction rénale est normale, mais

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

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

Fonction immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse

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

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

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

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

Réactions nitritoïdes – Or

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

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

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

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

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

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

Sensibilité et résistance

Intolérance au lactose

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

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

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

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

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

Données chez l'animal : Au cours des études de fécondité et de reproduction générale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour de cilazapril a entraîné une plus grande fréquence de nidations infructueuses, un nombre moindre de fœtus viables, une progéniture de plus petite taille et la dilatation du bassinet du rein chez les petits. Aucun effet tératogène ni aucun effet indésirable sur le développement post-natal 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 épreuves de toxicité péri- et post-natale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour a entraîné une plus grande mortalité parmi les petits, une progéniture de plus petite taille et un retard du déroulement du pavillon de l'oreille. Après l'administration de ¹⁴C-cilazapril à des femelles gravides de diverses espèces (souris, rats et singes), on a décelé de la radioactivité chez les fœtus.

Femmes qui allaitent :

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

Aptitude à conduire et à utiliser des machines :

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

Enfants :

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

Personnes âgées :

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

[PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

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

L'innocuité de cilazapril a été évaluée chez 5 450 patients traités en raison d'une hypertension essentielle et chez 1 106 patients traités en raison d'une insuffisance cardiaque congestive.

Parmi ces patients, 2 586 qui étaient hypertendus et 900 qui étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont reçu cilazapril au cours d'essais cliniques contrôlés. L'innocuité à long terme de cilazapril a été évaluée chez 798 patients hypertendus et 264 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités pendant un an ou plus.

Les effets indésirables les plus graves signalés chez les 5 450 patients hypertendus traités à cilazapril incluaient : œdème de Quincke ou œdème du visage (0,1 %) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), – Appareil cardiovasculaire, Œdème de Quincke), hypotension posturale (0,3 %), hypotension orthostatique (2,1 %), infarctus du myocarde (0,1 %), trouble vasculaire cérébral (0,04 %), insuffisance rénale (0,09 %) et purpura thrombocytopénique (0,02 %).

Chez les 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités à Mylan-Cilazapril, les réactions indésirables les plus graves ont été : hypotension posturale (1,6 %), hypotension symptomatique (1,2 %), infarctus du myocarde (0,3 %), insuffisance rénale (0,1 %) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale](#)) et choc cardiogénique (1 patient) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)).

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

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

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

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

| Tableau 1 | | |
|---|----------------------------------|--|
| Réactions indésirables les plus fréquentes survenues au cours des essais cliniques contrôlés (incidence ≥ 1 % et plus élevée que dans le groupe placebo) | | |
| | Hypertension n = 2586 | Insuffisance cardiaque congestive n = 900 |
| céphalées | 5,1 % | 3,2 % |
| étourdissements | 3,0 % | 8,2 % |
| fatigue | 2,1 % | 2,6 % |
| toux | 1,8 % | 7,5 % |
| nausées | 1,3 % | 2,9 % |
| asthénie | 0,3 % | 1,6 % |
| palpitations | 0,2 % | 1,2 % |

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

Les réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des 5 450 patients hypertendus et des 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités à Mylan-Cilazapril ont été :

Troubles cardiovasculaires : Douleurs thoraciques, angine de poitrine, tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmies, bouffées vasomotrices.

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

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

Hématologiques : épistaxis, anémie, purpura.

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

Troubles de la peau ou allergiques : Éruptions (y compris rash maculopapuleux et rash érythémateux), dermatite, prurit, urticaire, œdème de Quincke (y compris œdème du visage).

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

Musculosquelettiques : myalgie, crampes dans les jambes, arthralgie.

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

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

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

Métaboliques : goutte.

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

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques

Hématologie :

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

Leucopénie et neutropénie : On a observé de la leucopénie et de la neutropénie chez, respectivement, 0,2 % (10/3 580) et 0,4 % (22/5 720) des patients hypertendus et 0 % (0/1 163) et 0,6 % (7/1 163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il s'agissait le plus souvent de manifestations isolées et passagères; dans un cas, la survenue de deux anomalies successives n'a pas été accompagnée de symptômes cliniques.

Exploration fonctionnelle hépatique :

Des anomalies pertinentes sur le plan clinique concernant des valeurs associées à la fonction hépatique (AST, ALT, GGTP, LDH, bilirubine totale et phosphatase alcaline) sont survenues chez 0,1 % (bilirubine) à 1,1 % (ALT, GGTP) des patients hypertendus, et chez 0,8 % (LDH) à 2,9 % (ALT) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. La plupart de ces anomalies étaient transitoires. Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique, Insuffisance hépatique](#).

Fonction rénale :

Des anomalies pertinentes sur le plan clinique concernant des valeurs associées à la fonction rénale (azote uréique sanguin ou créatininémie) sont survenues chez 0,6 %, ou moins, des patients hypertendus et chez, respectivement, 2,6 % et 0,9 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Hyperkaliémie : (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Créatininémie : On a signalé une créatininémie > 2 mg/dL chez 1,3 % (44/3 468) des patients hypertendus. Les deux tiers de ces patients présentaient une insuffisance rénale avant l'administration du médicament à l'étude. On a signalé, d'autre part, une créatininémie > 2,8 mg/dL chez 0,4 % (5/1 163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Quatre de ces cinq patients présentaient une créatininémie anormale avant l'administration du médicament à l'étude.

Protéinurie (résultats $\geq 2+$ au moyen du bâtonnet réactif ou élimination ≥ 1 g/24 h) : On a signalé une protéinurie jugée reliée au traitement de façon improbable, possible ou probable chez 0,5 % (17/3 421) des patients hypertendus. Cinq patients présentaient une insuffisance rénale avant l'administration du médicament à l'étude. Parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, 1,4 % (16/1 106) ont présenté une protéinurie susceptible d'être pertinente sur le plan clinique.

Autres : On a signalé une hyperglycémie jugée reliée au traitement de façon improbable, possible ou probable chez 0,2 % (2/1 106) des patients atteints d'insuffisance cardiaque

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Le cilazapril est habituellement bien toléré. Dans la plupart des cas, les effets secondaires sont passagers, d'intensité légère ou modérée et n'exigent pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents incluent toux sèche, éruption cutanée, hypotension, étourdissements, fatigue, mal de tête, and nausea, dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux.

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

Ils sont répartis dans les catégories de fréquence suivantes :

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique

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

Rares : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, 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.

Peu fréquents : angine de poitrine, tachycardie, palpitations

Rare : infarctus du myocarde

Troubles vasculaires

Fréquent : étourdissements

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux (parfois sévère)

Troubles gastro-intestinaux

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, des cas isolés de pancréatite, parfois fatale, ont été signalés chez des patients traités par le cilazapril.

Fréquent : nausées

Rare : pancréatite

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles du système immunitaire

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé, quoique rarement, des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités par le cilazapril. Étant donné que ce syndrome peut s'accompagner d'un œdème laryngé, il faut cesser l'administration de Mylan-Cilazapril et instaurer le traitement approprié sans tarder en présence de tuméfaction du visage, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx.

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

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

Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : dysgueusie

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Peu fréquent : rash

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

Troubles rénaux et urinaires

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

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

Troubles généraux et complications au point d'administration

Fréquent : fatigue

Description de certains effets indésirables

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

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|---------|--|---|
| Agents haussant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprim, ciclosporine, héparine, suppléments de potassium ou succédanés du sel renfermant du potassium) | EC, C | Il y a un risque d'hyperkaliémie chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtère, amiloride), les produits contenant du triméthoprim, la ciclosporine, l'héparine, les suppléments de potassium et les succédanés du sel renfermant du potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). | L'usage concomitant de cilazapril et d'agents augmentant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, produits contenant du triméthoprim, la ciclosporine, l'héparine, suppléments potassiques et succédanés du sel contenant du potassium) est déconseillé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si cette association s'avère nécessaire, il faut user de prudence et surveiller fréquemment la kaliémie à cause du risque d'une grave hyperkaliémie. |
| Antidiabétiques | EE | La coadministration d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux) peut réduire davantage le taux sanguin de glucose, d'où le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus probable au cours des premières semaines de coadministration et en présence d'insuffisance rénale. | Un contrôle rigoureux de la glycémie est conseillé. |
| | EE, EE* | L'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'ECA et | Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|------|---|--|
| | | d'inhibiteur du DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke. | cardio-vasculaire, Œdème de Quincke |
| Allopurinol, immunosuppresseurs et corticostéroïdes | T | L'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA pourrait entraîner un risque accru de réactions hématologiques | Probabilité accrue de réactions hématologiques |
| Digoxine | EC | On n'a pas noté d'interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni hausse de la concentration plasmatique de digoxine) lorsque le cilazapril (5 mg une fois par jour) a été ajouté à la digoxine (0,25 mg deux fois par jour) chez des sujets volontaires en santé. | |
| Diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse | EC | Les patients qui prennent en même temps des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, surtout si la prise du diurétique est récente, peuvent subir à l'occasion une chute tensionnelle excessive après l'instauration du traitement. | On peut réduire au minimum le risque d'effet hypotenseur après la première dose de cilazapril en arrêtant le diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant d'administrer cilazapril. Si le retrait du diurétique n'est pas possible, il faut alors diminuer la dose initiale de cilazapril et observer attentivement le patient pendant plusieurs heures après la première dose jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). |
| Sels d'or | C | Des cas isolés de réactions | Faire preuve de prudence lorsque Mylailazapril est |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|------|---|--|
| | | nitritoïdes (rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés durant une aurothérapie (aurothiomalate sodique injectable) combinée à un inhibiteur de l'ECA. | administré en concomitance avec des sels d'or. |
| Sels de lithium | EC | Des hausses réversibles de la concentration sérique de lithium sont survenues lorsque ce produit a été administré avec un inhibiteur de l'ECA. L'association peut accroître le risque de toxicité du lithium et majorer le risque déjà élevé d'intoxication au lithium associé aux inhibiteurs de l'ECA. Des effets toxiques du lithium, dont des symptômes neuro-logiques, des anomalies ECG et une insuffisance rénale, sont survenus chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Les mécanismes proposés sont une réduction de l'élimination rénale du lithium causée par une sécrétion moindre d'aldostérone ou une dysfonction rénale. | Il ne faut généralement pas administrer de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Cette association n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, on effectuera des contrôles fréquents du taux sérique de lithium. |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris Aspirin ≥ 3 g/jour | EC | Lorsque les inhibiteurs de l'ECA, y compris cilazapril, sont administrés en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), l'effet | L'association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Il faut bien hydrater les patients et les garder sous surveillance pour déceler les premiers signes de détérioration de la fonction rénale ou de l'insuffisance rénale ou d'effet hypotenseur |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--------------------------|------|--|---|
| | | <p>antihypertenseur peut être atténué. La coadministration d'un inhibiteur de l'ECA comme cilazapril et d'un AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, notamment la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, et une hausse de la kaliémie, surtout en présence d'une atteinte rénale préexistante.</p> <p>L'administration de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à des sujets hypertendus qui prennent de l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) n'a pas fait baisser la tension artérielle. Cependant, l'instauration d'un traitement par indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des sujets hypertendus recevant du cilazapril à raison de 2,5 mg une fois par jour n'a pas atténué l'effet hypotenseur du cilazapril. L'interaction ne semble pas se produire chez les patients traités par le cilazapril avant l'administration d'un AINS. Il n'y avait aucun signe d'interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine.</p> | <p>insuffisant après l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite.</p> |
| Autres antihypertenseurs | EC | Un effet additif peut survenir lorsque cilazapril est administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bêta-bloquants). | <p>Le traitement d'association doit être amorcé à faible dose et administré avec prudence.</p> <p>Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et</p> |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|------|--|--|
| | | <p>Les agents influant sur l'activité sympathique (ganglioplégiques ou adrénolytiques) sont à utiliser avec vigilance.</p> <p>Les agents sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.</p> | l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin. |
| <p>Antidépresseurs tricycliques Antipsychotiques Anesthésiques Narcotiques</p> | C | L'usage concomitant d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale ou celui d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut réduire davantage la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). | Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin. |
| Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren | EC | Le blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. | Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) . |
| Association sacubitril/valsartan | C | L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de l'association | L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------|--------|---|--|
| | | sacubitril/valsartan augmente le risque d'œdème de Quincke | et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). |
| Inhibiteurs de mTOR | C, ECR | L'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'ECA et d'inhibiteurs de mTOR (e.g. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke. | Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardio-vasculaire, Œdème de Quincke |

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de Mylan-Cilazapril (cilazapril) doit être individualisée.

Avant d'amorcer le traitement, il faut prendre en considération toute administration récente d'un antihypertenseur, l'ampleur de la hausse tensionnelle, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents. L'ajustement de la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec Mylan-Cilazapril peut s'imposer.

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

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension :

Monothérapie :

La dose initiale recommandée de Mylan-Cilazapril est de 2,5 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, en général à intervalles d'au moins deux semaines. La gamme posologique habituelle de Mylan-Cilazapril varie entre 2,5 et 5 mg une fois par jour. Les effets hypotenseurs additionnels obtenus par l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg n'ont été que minimes. 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 de Mylan-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 Mylan-Cilazapril seul n'entraîne pas une maîtrise suffisante de la tension artérielle, 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 Mylan-Cilazapril.

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

Traitement diurétique concomitant

Le traitement à Mylan-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. Dans la mesure du possible, il faut interrompre tous les diurétiques deux ou trois jours avant l'administration de Mylan-Cilazapril afin de réduire les risques d'hypotension (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, il faut commencer l'administration de Mylan-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.

Posologie chez les personnes âgées (plus de 65 ans)

Il convient de commencer le traitement à Mylan-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 Mylan-Cilazapril doit par la suite être ajustée en fonction de la tolérance, de la réponse et de l'état clinique du patient.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale

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

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

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

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

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique

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

Insuffisance cardiaque congestive

Mylan-Cilazapril peut être administré comme traitement d'appoint avec des digitaliques et/ou des diurétiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il y a lieu d'amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement à Mylan-Cilazapril puisqu'on a signalé une hypotension grave et, plus rarement, une insuffisance rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La mise en route du traitement doit tenir compte de l'administration récente de diurétiques et de la possibilité d'une grave déplétion sodée ou diminution du volume des liquides. Pour réduire les risques d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, diminuer la dose de diurétiques avant d'amorcer le traitement. Il faut également surveiller la kaliémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

On recommande d'amorcer le traitement à Mylan-Cilazapril sous étroite surveillance médicale en administrant une dose unique quotidienne de 0,5 mg. **Chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, il faut respecter strictement la dose initiale recommandée de 0,5 mg de Mylan-Cilazapril (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

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

La dose maximale habituelle est de 2,5 mg par jour en une seule prise. Chez quelques patients, la majoration de la dose unique quotidienne à 5 mg a entraîné des effets bénéfiques additionnels. On ne

possède toutefois que des données limitées sur l'administration unique quotidienne de 5 mg chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

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

La valeur de la clairance de la créatinine peut commander une diminution de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie. Voir le tableau 3 ci-dessous.

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

SURDOSAGE

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

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action / Pharmacodynamie

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

Mylan-Cilazapril supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone et diminue de ce fait les pressions 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 Mylan-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 à Mylan-Cilazapril. Les valeurs moyennes de la kaliémie ont augmenté de 0,02 mEq/L chez les patients dont la créatininémie de base était normale et de 0,11 mEq/L lorsque celle-ci était élevée. La prise simultanée de diurétiques d'épargne potassique peut faire hausser la kaliémie.

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

Hypertension

L'effet antihypertenseur de Mylan-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 de Mylan-Cilazapril en présence d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive se maintient jusqu'à 24 heures; chez certains patients, toutefois, la réduction de la tension artérielle peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La tension artérielle devrait être évaluée après deux à quatre semaines de traitement et la posologie ajustée, au besoin. L'effet antihypertenseur de Mylan-Cilazapril se maintient durant le traitement à long terme. Aucune hausse rapide de la tension artérielle n'a été observée après le retrait subit de Mylan-Cilazapril.

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

En présence d'insuffisance cardiaque congestive, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique sont habituellement activés, ce qui entraîne une vasoconstriction générale et favorise la rétention hydrosodée. En inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone et en diminuant ainsi la résistance vasculaire générale (postcharge) et la pression pulmonaire capillaire (précharge), Mylan-Cilazapril améliore les conditions de travail du cœur défaillant chez les patients sous diurétiques et/ou digitaliques. Mylan-Cilazapril commence à agir en une à deux heures et exerce son effet maximal 2 à 4 heures après la première dose. La tolérance à l'effort a augmenté chez ces patients et s'est accompagnée d'une amélioration des symptômes cliniques. Les patients étudiés présentaient surtout une insuffisance cardiaque congestive de classe II ou III selon les critères de la *New York Heart Association (NYHA)*. L'effet de Mylan-Cilazapril sur la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque n'a pas été évalué.

Pharmacocinétique

Le cilazapril est bien absorbé et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate et leur délai de manifestation après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril figurent ci-après.

| |
|------------------|
| Tableau 4 |
|------------------|

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

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

L'inhibition maximale de l'ECA est supérieure à 90 % après l'administration de 1 à 5 mg de cilazapril, tandis qu'elle varie entre 70 et 80 % après l'administration de 0,5 mg de cilazapril. On observe un effet proportionnel à la dose après l'administration de 1 à 5 mg de cilazapril.

L'administration de 0,5 mg semble donner lieu à un effet non proportionnel à la dose, qui reflète la liaison à l'ECA. Les doses plus élevées de cilazapril sont associées à une durée plus longue d'inhibition maximale de l'ECA.

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

Le cilazaprilate est éliminé sous forme inchangée par les reins. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans 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.

Populations et situations particulières

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

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

Insuffisance rénale : Chez les 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 tous 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C). Fermer le contenant hermétiquement. Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 1 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 2,5 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 5 mg sont disponibles en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Composition

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 1 mg

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 1 mg sont enrobé jaune, oval, biconvexe, portant l'inscription « CI » au-dessus d'une rainure et « 1 » sous la rainure sur une face et « G » sur l'autre.

Chaque comprimé contient 1 mg de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose anhydre, polydextrose, polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, bicarbonate de sodique, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 2,5 mg

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 2,5 mg sont enrobé brun-rosé, oval, biconvexe, portant l'inscription « CI » au dessus d'une rainure et « 2.5 » sous la rainure sur une face et « G » sur l'autre.

Chaque comprimé contient 2,5 mg de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose anhydre, polydextrose, polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge, bicarbonate de sodique, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Les omprimés Mylan-Cilazapril à 5 mg

Les comprimés Mylan-Cilazapril à 5 mg sont enrobé brun-rougeâtre, oval, biconvexe, portant l'inscription « CI » au dessus d'une rainure et « 5 » sous la rainure sur une face et « G » sur l'autre.

Chaque comprimé contient 5 mg de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, D & C jaune n° 10, AD & C bleu n° 2, AD & C rouge n° 40, AD & C jaune n° 6, lactose anhydre, polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, bicarbonate de sodique, stéaryl fumarate de sodium et dioxyde de titane.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Monohydrate de cilazapril

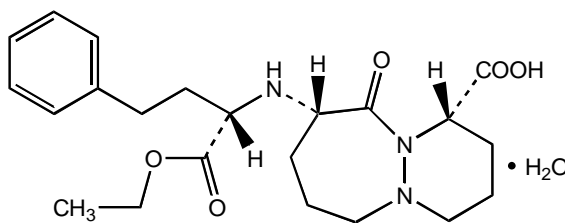
Nom chimique : (1S, 9S)-9-[[1(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]octahydro-10-oxo-6H-pyridazino [1,2-a][1,2]diazepine-1-carboxylic acid monohydrate

ou

(1S,9S)-9-[[1(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl-] amino] octahydro]-10-oxo-6H-pyridazino [1,2-a][1,2]diazepine-1-carboxylic acid 9-ethyl ester monohydrate

Formule et masse moléculaire : $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot H_2O$ 435,52 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description physique : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre

Solubilité : Eau (25 °C) 0,5 g/100 mL

pK₁; pK₂: 3,3; 6,4

pH (1% suspension à) : 4,9

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

Point de fusion : 98 °C suivie d'une décomposition

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Un insu, à dose orale unique, à deux voies croisée étude de bioéquivalence de Mylan-Cilazapril 1 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Inhibace® (cilazapril) 1 mg (Hoffmann-La Roche Limitée) a été réalisée dans des normales, en bonne santé, de non-fumeurs sexe masculin sujets à des conditions jeun.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

| Cilazapril (1 x 1 mg) D'après les données mesurées | | | | |
|---|------------------------|------------------------|---|---------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Ratio en % des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·hr/mL) | 41,28 45,22 (42,32) | 40,78 44,94 (42,71) | 100,56 % | 91,73 % - 110,23 % |
| ASC _I (ng·hr/mL) | 43,38 47,24 (41,18) | 45,76 49,14 (37,92) | 98,63 % | 91,27 % - 106,57 % |
| C _{max} (ng/mL) | 24,48 26,34 (37,26) | 23,59 25,20 (34,47) | 103,06 % | 89,82 % - 118,25 % |
| T _{max} § (h) | 0,75 (0,50-1,50) | 1,00 (0,50-1,50) | | |
| T _{1/2} □ (h) | 1,06 (34,88) | 1,06 (41,31) | | |

* Comprimés de Mylan-Cilazapril 1 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC.

† Comprimés de Inhibace® 1 mg, Hoffmann-La Roche Ltd. (achetés au Canada).

§ Exprimé en tant que médiane (fourchette) seulement.

□ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Un insu, à dose orale unique, à deux voies croisée étude de bioéquivalence de Mylan-Cilazapril 5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Inhibace® (cilazapril) 5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée) a été réalisée dans des normales, en bonne santé, de non-fumeurs sexe masculin sujets à des conditions jeun.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

| <p style="text-align: center;">Cilazapril (1 x 5 mg) D'après les données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p> | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude * | Référence † | Ratio en % des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·hr/mL) | 190,30 206,21 (41,56) | 186,23 199,68 (38,97) | 102,18 % | 95,71 % à 109,08 % |
| ASC _I (ng·hr/mL) | 198,70 214,28 (40,19) | 194,11 207,26 (37,82) | 102,36 % | 96,04 % à 109,10 % |
| C _{max} (ng/mL) | 135,40 144,26 (34,06) | 126,32 133,20 (31,79) | 107,19 % | 97,89 % à 117,37 % |
| T _{max} § (h) | 0,75 (0,50 – 1,50) | 0,76 (0,50 – 1,50) | | |
| T _{1/2} □ (h) | 0,94 (16,98) | 0,92 (18,48) | | |

* Comprimés de Mylan-Cilazapril 5 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC.

† Comprimés de Inhibace® 5 mg, Hoffmann-La Roche Ltd. (achetés au Canada).

§ Exprimé en tant que médiane (fourchette) seulement.

□ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

| Tableau 5 DE₅₀ pour le cilazapril et/ou le cilazaprilate | | |
|--|--|--|
| Modèle animal | Activité du cilazapril | Activité du cilazaprilate |
| Rats normotendus conscients | DE ₅₀ 0,02 mg/kg voie orale (à 60 min) | -- |
| Rats SHR anesthésiés (surrénalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale contralatérale) | DE ₅₀ 0,44 µmol/kg voie i.v. | DE ₅₀ 0,06 µmol/kg voie i.v. |
| Rats présentant une hypertension rénale causée par la technique de Goldblatt (pince sur un des deux reins) | DE ₅₀ 0,043 mg/kg voie i.v. | DE ₅₀ 0,006 mg/kg voie i.v. |
| Chiens normotendus anesthésiés | DE ₅₀ 0,035 mg/kg voie i.v. (0,084 µmol/kg) | -- |

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

L'activité antihypertensive du cilazapril a été évaluée dans un certain nombre de modèles expérimentaux chez l'animal. Chez le rat génétiquement hypertendu (SHR : *spontaneously hypertensive rat*), des doses orales uniques de 10 et de 30 mg/kg de cilazapril ont réduit la pression 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 pression artérielle systolique a été de 1 mg/kg. On a observé des diminutions de la pression 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 pression artérielle systolique correspondait approximativement au double de celle observée chez les chiens normovolémiques. Chez les chiens hypovolémiques, la pression 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 pression artérielle systolique chez les chiens hypovolémiques normotendus conscients était semblable à celle observée chez les chiens normovolémiques porteurs d'une hypotension d'origine rénale.

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

La résistance périphérique totale et la résistance vasculaire régionale ont été réduites dans tous les lits vasculaires, sauf dans le cœur 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 reliées au médicament se limite en grande partie aux organes d'excrétion, mais tous les principaux tissus sont exposés, y compris les fœtus d'animaux gravides. Il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire et plus de 95 % de la dose est récupérée dans les trois jours. L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, en particulier dans le foie et le rein.

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

TOXICOLOGIE

Tableau 6
Toxicité aiguë

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

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

Tableau 7
Toxicité chronique

| ESPÈCE (n^{bre}/groupe) | DURÉE DE L'ÉTUDE | DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | OBSERVATIONS |
|--|-----------------------------|--|----------------------------------|--|
| Rat (8M + 8F) | 2 semaines | 0, 2, 6, 20 | i.v. | Tous les groupes : enflement de la queue chez certains rats après 8 à 10 jours; légère augmentation du volume des urines (mâles). |
| Singe ouistiti (3M + 3F) | 2 semaines | 0, 2, 6, 20 | i.v. | Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque. |
| Rat (5M + 5F) | 4 semaines | 0, 5, 15, 50 | p.o. | Tous les groupes : augmentation de la consommation d'eau. 15 et 50 mg/kg/jour : diminutions minimales du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (femelles); hausse de l'urée plasmatique (2-3 fois). 50 mg/kg/jour : ptyalisme (6/10) à partir de la deuxième semaine; diminution du gain pondéral (20 %); légère diminution de la consommation de nourriture; incidence accrue de la présence de cellules de tubules rénaux dans l'urine (femelles). |
| Rat (16M + 16F) | 4 semaines | 25, 125, 625 | p.o. | Tous les groupes : ptyalisme; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions |

| ESPÈCE (n ^{bre} /groupe) | DURÉE DE L'ÉTUDE | DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | OBSERVATIONS |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------|---|
| | | | | <p>minimes de la densité (mâles).</p> <p>125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (mâles seulement à 125 mg/kg/jour); légère diminution du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (mâles); très léger épaissement de la paroi des artérioles afférentes des glomérules rénaux (mâles) (1/10 à 125 mg/kg/jour, 6/10 à 625 mg/kg/jour).</p> <p>625 mg/kg/jour : hausse de l'azote uréique sanguin (1,5 fois) (mâles); diminution du nombre de CNMO¹¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).</p> |
| Singe ouistiti (3/6M + 3F) | 4 semaines | 0, 5, 15, 50 | p.o. | <p>15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite.</p> <p>50 mg/kg/jour : hausse de l'urée plasmatique (2 fois), des ions K⁺ et du cholestérol; incidence accrue de la présence de cellules de tubules rénaux dans l'urine.</p> |

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse.

| 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 | p.o. | <p>Tous les groupes : très légères hausses du volume des urines et diminution de la densité (mâles).</p> <p>50 et 250 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral reliée à la dose (mâles, seulement à 50 mg/kg/jour); hausse de l'azote uréique sanguin (2 fois) (mâles); léger épaissement des artéριοles afférentes des glomérules rénaux (10/30).</p> <p>250 mg/kg/jour : légère diminution de l'activité spontanée et de la salivation; inhibition de la consommation de nourriture; légères diminutions du nombre d'hématies et de CNMO (mâles), ainsi que du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine (femelles).</p> |
| Singe cynomolgus (4M + 4F) | 13 semaines | 0, 2,5, 25, 50 | p.o. | <p>25 et 50 mg/kg/jour : légères diminutions du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; hyperplasie légère ou modérée de l'appareil juxtaglomérulaire; diminution du gain pondéral reliée à la dose.</p> <p>50 mg/kg/jour : deux morts; ptyalisme; vomissements; diminution de l'activité</p> |

| ESPÈCE (n ^{bre} /groupe) | DURÉE DE L'ÉTUDE | DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | OBSERVATIONS |
|--------------------------------------|---------------------|--|--------------------------|---|
| | | | | spontanée; légère diminution du nombre de CNMO, des protéines totales et du phosphate inorganique; augmentation de l'azote uréique sanguin (4 fois), de la créatininémie; hypertrophie des reins (1 femelle); réduction du poids du cœur; dilatation des tubules rénaux. |
| Singe babouin (2M + 2F) | 13 semaines | 0, 2, 10, 20, 40 | p.o. | Tous les groupes : vomissements; légères réductions de la fréquence cardiaque, du gain pondéral et du poids du cœur; hypertrophie et hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (1/4 à 10 mg/kg, 3/4 à 20 mg/kg, 4/4 à 40 mg/kg). 20 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; basophilie / dilatation des tubules rénaux (1/4 à 20 mg/kg; 3/4 à 40 mg/kg); augmentation de l'urée (2 fois) à la dose de 40 mg/kg seulement. |
| Rat (30M + 30F) | 26 semaines | 0, 5, 30, 200; 0, 2, 12, 75 – à partir de la semaine 6; 0, 2, 12, 50 à partir de la semaine 14. | p.o. | Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids; léthargie; posture cyphotique; horripilation; coloration du pelage facial; augmentation du poids des reins reliée à la dose (mâles). |

| ESPÈCE (n ^{bre} /groupe) | DURÉE DE L'ÉTUDE | DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | OBSERVATIONS |
|---|---------------------|---|--------------------------|--|
| | | | | <p>12 et 50 mg/kg/jour : hypertrophie des artérioles afférentes des glomérules rénaux (13 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral (14 %) (mâles); augmentation de la consommation d'eau; augmentation de l'azote uréique sanguin (3 fois) (mâles), de l'activité phosphatase alcaline et du poids du foie (mâles); régénération importante des tubules rénaux; dilatation des tubules rénaux; nécrose minime des tubules rénaux (2 animaux au bout de 13 semaines); sclérose (2 animaux au bout de 26 semaines).</p> |
| <p>Singe ouistiti (9, 7, 7, 11M + 9, 7, 7, 11F)</p> | <p>26 semaines</p> | <p>0, 5, 30, 200; 0, 2, 15, 100 à partir de la semaine 9; 0, 2, 15, 50 à partir de la semaine 14.</p> | <p>p.o.</p> | <p>200 mg/kg/jour : diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids (femelles).</p> <p>15 mg/kg/jour : deux morts (non reliées au traitement) par suite d'une hypertrophie mineure des artérioles des glomérules (13 et 26 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : six morts (deux non reliées au traitement); instabilité; inactivité; ptialisme; vomissements; diarrhée; légère diminution du nombre</p> |

| ESPÈCE (n ^{bre} /groupe) | DURÉE DE L'ÉTUDE | DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | OBSERVATIONS |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------|--|
| | | | | d'hématies, de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la moelle osseuse et du ratio M/E (entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire (26 semaines); hausse de l'urée plasmatique (2 fois); légères réductions de l'osmolalité urinaire; légère dilatation des tubules rénaux et régénération de l'épithélium tubulaire (4/5 au bout de 13 semaines à 100 mg/kg) (4/10 au bout de 26 semaines). |
| Singe babouin (7M + 7F) | 52 semaines | 0, 0,5, 4, 40 | p.o. | 4 et 40 mg/kg/jour : hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire avec hypertrophie des cellules musculaires des artérioles glomérulaires (1/10 à 4 mg/kg; 8/10 à 40 mg/kg/jour). 40 mg/kg/jour : vomissements; diminution du gain pondéral; légère réduction du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation des valeurs de l'urée (2 fois) et de la créatinine; diminutions de l'osmolalité; augmentation de l'incidence de cylindres protéiniques (semaine 52); légère hausse du poids des surrénales et de la thyroïde. |

| 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 | p.o. | <p>Tous les groupes : légères réductions du gain pondéral.</p> <p>4 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; réduction minime de la consommation de nourriture; augmentation de l'azote uréique sanguin (2 fois) (mâles).</p> <p>40 mg/kg/jour : augmentation de la consommation d'eau; légère augmentation du nombre total de globules blancs (mâles); augmentation du volume des urines (mâles); kystes de surface irrégulière au niveau des reins (7/40 au bout de 76 semaines); augmentation du poids des reins (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (femelles); hypertrophie vasculaire (20/20 mâles, 17/20 femelles) consistant en un épaissement des artérioles afférentes des glomérules; changements semblables mais moins fréquents et moins sévères observés dans le groupe ayant reçu la dose moyenne.</p> |

Tableau 8

Reproduction et tératologie

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

| ESPÈCE Nombre/groupe | DOSE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | DURÉE DU TRAITEMENT | OBSERVATIONS |
|---|----------------------|--------------------------|--|---|
| | | | | <p>Femelles à 400 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture durant la dernière moitié de la gestation.</p> <p>Génération F₁ à 400 mg/kg/jour : légère augmentation de l'incidence d'excavation rénale.</p> |
| Fertilité et performance reproductive générale | | | | |
| <p>Singe cynomolgus (10 ou 11F)</p> | <p>0, 20</p> | <p>p.o.</p> | <p>Du 21^e au 31^e jour ou du 32^e au 45^e jour de la gestation.</p> | <p>Groupe témoin : diminution de la consommation de nourriture et diarrhée (5/10 femelles); 2/10 avortements entre les 51e et 53e jours de la gestation; faible incidence d'anomalies squelettiques de la queue (2/8 fœtus) et des côtes (2/8).</p> <p>20 mg/kg/jour – jours 21 à 31 : diminution de la consommation de nourriture (10/10 femelles); diarrhée (2/10); vomissements (2/10); anomalies squelettiques : côtes (2/8 fœtus), humérus (2/8), partie distale de la queue (4/8) et orifice préputial non perméable (2/8) – non reliées au traitement.</p> <p>20 mg/kg/jour – jours 32 à 45 : diminution de la consommation de nourriture ou diarrhée (11/11 femelles); 5/11 avortements; 2/11 morts maternelles (non reliées au traitement); anomalies de la queue et de l'humérus (1/5</p> |

| ESPÈCE Nombre/groupe | DOSE (mg/kg/jour) | VOIE D'ADMINISTRATION | DURÉE DU TRAITEMENT | OBSERVATIONS |
|---|----------------------|--------------------------|---|--|
| | | | | fœtus) – non reliées au traitement. |
| Toxicité périnatale et postnatale | | | | |
| Rat Charles River (CDCrl:CD(SD) BR) (25 ou 30F) | 0, 1, 7, 50 | p.o. | Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas. | Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18 ^e jour après l'accouplement ou entre les jours 4 et 16 de la lactation (dues à une erreur de posologie). Génération F ₁ à 50 mg/kg/jour : augmentation de la mortalité des ratons (4,9 %); diminution du gain pondéral durant la lactation; léger retard du déroulement du pavillon de l'oreille. |

POUVOIR CANCÉROGÈNE

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

POUVOIR MUTAGÈNE

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

RÉFÉRENCES

1. Inhibace[®], CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, monographie de produit en date du: 2 juin 2020, Control No.: 235666.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Cilazapril

Comprimés monohydrate de cilazapril

1 mg, 2,5 mg, 5 mg

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Cilazapril est utilisé pour traiter :

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

Effets de ce médicament :

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

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

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

Circonstances où le médicament est déconseillé :

Ne prenez pas Mylan-Cilazapril dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au cilazapril ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il renferme.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'ECA,

dont le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) – enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler – à un inhibiteur de l'ECA ou inexplicite; si c'est le cas, ne manquez pas d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous avez reçu le diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique qui se transmet des parents aux descendants; cette maladie peut être déclenchée entre autres par une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire.
- Si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse; la prise de Mylan-Cilazapril durant la grossesse peut faire du tort à votre bébé et même causer sa mort.
- Si vous allaitez; Mylan-Cilazapril passe dans le lait humain.
- Si vous avez une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale (ascite).
- Si vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. l'association sacubitril/valsartan), car cela augmenterait le risque d'œdème de Quincke. Ne prenez pas Mylan-Cilazapril pendant au moins 36 heures avant ou après la prise de l'association sacubitril/valsartan, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- Vous prenez déjà un antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ) et vous souffrez de diabète ou de maladie rénale.
- Vous avez une intolérance au lactose ou avez l'une des maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficience en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de Mylan-Cilazapril

Ingrédient médicamenteux :

Monohydrate de cilazapril

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune no. 10 (concentration 5 mg seulement), AD&C bleu no. 2 (concentration 5 mg seulement), AD&C rouge no. 40 (concentration 5 mg seulement), AD&C jaune no. 6 (concentration 5 mg seulement), hydroxypropyl méthylcellulose (concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement), lactose anhydre, polydextrose (concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement), polyéthylène glycol, amidon

prégélatinisé, oxyde de fer rouge (*concentration 2.5 mg seulement*), bicarbonate sodique, fumarate de sodium stéaryle, dioxyde de titane, triacétine (*concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement*) et oxyde de fer jaune (*concentrations 1 mg et 2.5 mg seulement*)

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

Les formes posologiques sont :

Comprimés ; 1 mg, 2,5 mg et 5 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

AVANT de commencer à prendre Mylan-Cilazapril, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à n'importe quel antihypertenseur.
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC.
- Vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Si vous avez le diabète ou une maladie du foie ou des reins.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous subissez une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) (pour réduire le taux de cholestérol-LDL dans le sang).
- Si vous souffrez de déshydratation ou avez subi récemment des vomissements, une diarrhée ou des sueurs abondantes.
- Si vous suivez un régime hyposodique (faible en sel).
- Si vous recevez des injections d'aurothiomalate sodique (sel d'or).
- Si vous envisagez d'entreprendre ou avez entrepris un traitement de désensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Si vous avez une collagénose vasculaire (maladie cutanée), comme un lupus (lupus érythémateux disséminé) ou une sclérodémie (un trouble cutané

entraînant un durcissement ou un épaissement de la peau).

- Si vous avez moins de 18 ans. Mylan-Cilazapril n'est pas recommandé chez les enfants.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, comme Rasilez, pour réduire la tension artérielle. L'association avec Mylan-Cilazapril n'est pas recommandée.
- Si vous prenez l'un des médicaments suivants, le risqué d'oedème de Quincke peut être augmenté :
 - Médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe et pour traiter le cancer (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus).
 - Inhibiteurs de la DPP-IV (p. ex. (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine [médicaments utilisés pour traiter le diabète])).
- Si vous prenez un succédané du sel qui renferme du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. des produits contenant du triméthoprime).
- Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les ARA sont reconnaissables au fait que leur ingrédient médicamenteux finit par « SARTAN ».

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

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant votre traitement par Mylan-Cilazapril. L'exposition au soleil devrait être réduite au minimum jusqu'à ce que vous sachiez comment vous répondez au traitement.

Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, assurez-vous de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez Mylan-Cilazapril.

Conduite automobile et opération de machines

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tous les produits pharmaceutiques peuvent interagir avec d'autres médicaments. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que

vous prenez, sans oublier les médicaments prescrits par d'autres médecins, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médecines douces.

Médicaments qui peuvent interagir avec Mylan-Cilazapril :

- Agents qui augmentent la concentration sérique en potassium, comme les succédanés de sel à base de potassium, les suppléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamterène, amiloride, éplérénone) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. produits contenant du triméthoprime, cotrimoxazole [traitement contre certaines infections causées par des bactéries], ciclosporine [médicament immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe] et héparine [médicament utilisé pour rendre le sang plus fluide afin de prévenir la formation de caillots]).
- Allopurinol utilisé dans le traitement de la goutte.
- Anesthésiques et narcotiques (pour soulager la douleur).
- Antipsychotiques (pour le traitement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire).
- Médicaments contre le diabète, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale (p. ex., metformine, gliptines, sulfonurées).
- Digoxine, un médicament pour le cœur.
- Sels d'or (traitement de la polyarthrite rhumatoïde).
- Lithium (pour le traitement du trouble bipolaire).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'aspirine, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib.
- Autres antihypertenseurs, dont les diurétiques (« pilules d'eau »); les médicaments à base d'aliskirène (p. ex., RASILEZ), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA (en plus de Mylan-Cilazapril).
- Stéroïdes (hydrocortisone, prednisolone, dexaméthasone) ou autres agents qui suppriment le système immunitaire.
- Antidépresseurs tricycliques (p. ex., amitriptyline, clomipramine, imipramine).
- Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus).
- Inhibiteurs du DPP-IV (p. ex., (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine).

Interactions avec les aliments solides ou liquides

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

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

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

Dose habituelle pour adultes :

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Mylan-Cilazapril, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

Dose oubliée :

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

Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli.

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

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

- Étourdissements, maux de tête, troubles du sommeil.
- Somnolence, fatigue, faiblesse.
- Écoulement nasal, congestion nasale, éternuements.
- Éruption cutanée, démangeaisons.
- Douleurs abdominales, dérangements d'estomac, diminution de l'appétit.
- Diarrhée, constipation, nausées, vomissements.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

- Crampes musculaires et/ou douleurs articulaires, picotement ou engourdissement.
- Transpiration plus abondante que d'habitude, bouffées congestives (rougeur).

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

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

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / Effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Fréquents (moins de 1 personne sur 10) | Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère Peut survenir quand vous vous levez à partir de la position couchée ou assise | | √ | √ (si vous évanouissez) |
| | Hyperkaliémie (hausse du taux de potassium dans le sang) : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général | | √ | |
| Peu fréquents (moins de 1 personne sur 100) | Cedème de Quincke et réactions allergiques graves (anaphylaxie) : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée (y compris des | | | √ |

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / Effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| | éruptions cutanées graves), urticaire, démangeaisons, fièvre, crampes abdominales, nausées, gêne respiratoire ou oppression | | | |
| | Déséquilibre électrolytique : fatigue, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier | | √ | |
| | Accélération du rythme cardiaque | | √ | |
| | Douleur à la poitrine (angine de poitrine) | | √ | |
| | Troubles respiratoires (essoufflement, oppression thoracique) | | √ | |
| Rares (moins 1 personne sur 1000) | Baisse du nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse | | √ | |
| | Baisse du nombre de globules blancs : Infections (p. ex., maux de gorge, fièvre), fatigue, douleurs et symptômes pseudo-grippaux | | √ | |
| | AVC : faiblesse, vue trouble, difficulté à | | | |

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / Effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| articuler, trouble de l'élocution, affaissement du visage, étourdissements, mal de tête | | | √ |
| Crise cardiaque : douleur et pression dans la poitrine (pouvant irradier vers le bras gauche), palpitations cardiaques, nausées, vomissements, difficultés respiratoires, transpiration, anxiété | | √ | |
| Pouls irrégulier | | √ | |
| Syndrome pseudo-lupique: fièvre, fatigue, douleurs articulaires et musculaires, sensation de malaise général | | √ | |
| Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, hépatite | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / Effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Inflammation du pancréas : douleur à l'estomac qui dure et qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements | | √ | |
| Trouble rénal : Variation de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue | | √ | |
| Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation grave de la peau, surtout au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies respiratoires et des organes | | | √ |

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / Effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|--|--|-------------------|---|
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| génétaux, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des ganglions lymphatiques, de douleur articulaire, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'une urine foncée. | | | |

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Assurez-vous de fermer hermétiquement le contenant.

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous renseigner sur les façons de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse : www.mylan.ca

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : 16 novembre 2021



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca