

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Inhibace 0,5 mg comprimés pelliculés

Inhibace 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

0,522 mg de cilazapril équivalent à 0,5 mg de cilazapril anhydre

5,22 mg de cilazapril équivalent à 5 mg de cilazapril anhydre

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 82,028 mg de lactose monohydraté (0,5 mg)

Chaque comprimé contient 121,78 mg de lactose monohydraté (5 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés blancs ovales biconvexes avec une barre de scission d'un côté et l'inscription « CIL 0.5 » de l'autre côté

Comprimés pelliculés rouge-brun ovales biconvexes avec une barre de scission d'un côté et l'inscription « CIL 5 » de l'autre côté

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhibace est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Inhibace est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

La dose initiale est de 1 mg/jour. La pression artérielle sera évaluée, et la dose ajustée individuellement selon la réponse tensionnelle. La posologie habituelle d'Inhibace est de 2,5 à 5 mg une fois par jour.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (particulièrement, en cas d'hyponatémie, d'hypovolémie, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère) peuvent subir une chute excessive de la pression artérielle suite à la prise initiale. Une dose de départ plus faible de 0,5 mg une fois par jour est recommandée chez de tels patients et l'initiation du traitement se fera sous surveillance médicale.

Patients hypertendus traités par diurétiques

Si possible, le diurétique sera arrêté 2 – 3 jours avant de débiter le traitement par Inhibace afin de réduire le risque d'hypotension symptomatique. Il peut être repris plus tard si nécessaire. La dose de départ recommandée chez ces patients est de 0,5 mg une fois par jour.

Insuffisance cardiaque chronique

Le traitement par Inhibace sera débuté à une dose initiale recommandée de 0,5 mg une fois par jour sous surveillance médicale étroite. Cette dose sera maintenue pendant à peu près 1 semaine. Si la dose a été bien tolérée, elle peut être augmentée à intervalles hebdomadaires de 1 ou 2,5 mg, selon l'état clinique du patient. La dose journalière maximale pour ces patients est de 5 mg. La recommandation posologique du cilazapril dans l'insuffisance cardiaque chronique est basée sur les effets sur l'amélioration des symptômes, et non sur des données montrant que le cilazapril réduit la morbidité et la mortalité chez ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Patients présentant une insuffisance rénale

Une réduction des doses est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale, en fonction de leur clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4). Les posologies suivantes sont recommandées :

Tableau 1: Posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale

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

Si une hypertension rénale est aussi présente, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est augmenté. Chez ces patients, le traitement sera démarré sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses et un titrage prudent. Le traitement par diurétiques pouvant être un facteur contribuant à ce risque, l'administration de ces derniers sera arrêtée et la fonction rénale sera surveillée pendant les premières semaines du traitement par Inhibace.

Les résultats des essais cliniques ont montré que la clairance du cilazapril était corrélée à la clairance de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. La recommandation posologique particulière sera donc suivie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec une fonction rénale altérée.

Cirrhose hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascite) qui nécessitent un traitement contre l'hypertension artérielle, le cilazapril doit être administré avec beaucoup de prudence et sans dépasser 0,5 mg/jour et la pression artérielle sera étroitement surveillée, car une hypotension significative peut se produire.

Personnes âgées présentant une hypertension

Le traitement par Inhibace doit être initié à une dose comprise entre 0,5 et 1 mg une fois par jour. Par la suite, la dose d'entretien doit être adaptée à la tolérance individuelle, la réponse tensionnelle et l'état clinique.

Personnes âgées présentant une insuffisance cardiaque chronique

La dose de départ recommandée de 0,5 mg d'Inhibace doit être strictement suivie.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Mode d'administration

Inhibace sera administré une fois par jour. Comme la prise de nourriture n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'absorption, Inhibace peut être administré avant ou après un repas. La dose doit toujours être prise à peu près à la même heure de la journée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la section 6.1, ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à un traitement antérieur par inhibiteurs de l'ECA

- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- L'association de Inhibace à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par cilazapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Hypotension

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hypotension sévère, surtout en début de traitement. Cette hypotension est plus susceptible de se produire chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, comme dans l'hypertension rénale ou d'autres causes d'hypoperfusion rénale, une hyponatrémie ou une hypovolémie, ou un traitement antérieur par d'autres vasodilatateurs. Ces conditions peuvent coexister, particulièrement dans l'insuffisance cardiaque sévère.

L'hypotension sera traitée en plaçant le patient en décubitus dorsal et en le perfusant pour augmenter la volémie. Le traitement par le cilazapril peut être continué une fois que la volémie du patient est rétablie, mais sera donné à une plus faible dose ou arrêté si l'hypotension persiste.

Les patients à risque doivent démarrer le traitement par le cilazapril sous surveillance médicale, avec une faible dose initiale et une augmentation posologique prudente. Si possible, le traitement diurétique sera stoppé temporairement.

La même prudence est nécessaire pour les patients souffrant d'angine de poitrine ou de maladie cérébrovasculaire, chez lesquels l'hypotension peut provoquer une ischémie myocardique ou cérébrale.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dose de cilazapril sera ajustée selon la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Un contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour ces patients.

Les inhibiteurs de l'ECA ont des effets rénoprotecteurs établis, mais peuvent provoquer une altération réversible de la fonction rénale dans le cadre d'une perfusion rénale réduite, qu'elle soit due à une sténose bilatérale de l'artère rénale, une insuffisance cardiaque sévère, une hypovolémie, une hyponatrémie ou des diurétiques à fortes doses, et chez les patients recevant un traitement par AINS. Les mesures préventives incluent l'arrêt définitif ou

temporaire des diurétiques, le démarrage du traitement par de très faibles doses d'inhibiteurs de l'ECA, et une augmentation prudente de la dose.

Chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone aide à maintenir la perfusion rénale en provoquant une constriction de l'artériole efférente. Par conséquent, le blocage de la formation d'angiotensine II, et peut-être également une augmentation de la formation de bradykinine, provoque une vasodilatation artériolaire efférente ayant pour résultat une réduction de la pression de filtration glomérulaire. L'hypotension contribue en outre à une réduction de la perfusion rénale (voir rubrique 4.4 "Hypotension"). Comme avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale aiguë, est augmenté chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale traités par le cilazapril. Par conséquent, une prudence particulière est nécessaire chez ces patients. Si une insuffisance rénale se produit, le traitement doit être arrêté.

Hypersensibilité/ Angio-oedème

Des angio-œdèmes ont été associés aux IEC, avec une incidence rapportée de 0,1-0,5%. L'angio-œdème du aux inhibiteurs de l'ECA peut se présenter sous forme d'épisodes récurrents de gonflement du visage, qui se résolvent à l'arrêt du traitement, ou sous forme d'œdème bucco-pharyngé aigu et d'obstruction des voies aériennes, qui nécessitent un traitement d'urgence, et peut être à risque vital. Une variante est l'angio-œdème intestinal, qui tend à se produire dans les premières 24–48 heures du traitement. Le risque d'œdème de Quincke semble être plus élevé chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'inhibiteurs de l'ECA peuvent être à risque plus élevé.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de cilazapril. Le traitement par cilazapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Anaphylaxie

Hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, (par ex. AN 69) recevant des inhibiteurs de l'ECA. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

Des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient ont été observées chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire chez les patients suivant un traitement de désensibilisation avec du venin d'abeille ou de guêpe et traités par un IEC. Le cilazapril doit être arrêté avant de commencer la désensibilisation, et ne doit pas être remplacé par un β -bloquant.

Troubles hépatiques

Des cas isolés de troubles de la fonction hépatiques, tels qu'une augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT) et une hépatite cholestatique avec ou sans nécrose, ont été rapportés. Les patients recevant du cilazapril qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par le cilazapril et recevoir un suivi médical approprié. Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascite) qui nécessitent un traitement

contre l'hypertension, le cilazapril sera initié à une plus faible dose et avec grande prudence, en raison du risque de survenue d'une hypotension significative (voir rubrique 4.2). Chez les patients ayant ascite, l'administration du cilazapril est déconseillée.

Troubles sanguins

Une thrombopénie, une neutropénie et une agranulocytose ont été associées aux inhibiteurs de l'ECA. Une agranulocytose a surtout été rapportée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie du collagène vasculaire, et ceux recevant un traitement immunosuppresseur. Une surveillance régulière de la numération leucocytaire est recommandée chez de tels patients.

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Diabète

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA aux patients souffrant de diabète peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez de tels patients, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant l'initiation du traitement par inhibiteurs de l'ECA.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Les agents anesthésiques avec des effets hypotenseurs peuvent provoquer une hypotension chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA. Dans ce cadre, l'hypotension peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Les inhibiteurs de l'ECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles cardiaques obstructifs (par ex. sténose mitrale, sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique), car le débit cardiaque ne peut pas augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, et il y a un risque d'hypotension sévère.

Inhibace contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Inhibace contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ethnicité

Les inhibiteurs de l'ECA sont moins efficaces en temps qu'antihypertenseurs chez les patients de race noire. Ces patients présentent également un risque plus élevé d'angio-oedème.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

Double blocage du SRAA

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Si le double blocage par des inhibiteurs de l'ECA avec des ARAs est considéré comme absolument nécessaire, ce traitement ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

L'association d'inhibiteurs de l'ECA avec l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1.73 m²) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et augmenter le risque déjà accru de toxicité du lithium avec les inhibiteurs de l'ECA.

L'utilisation de cilazapril avec du lithium est déconseillée, mais si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie doit être effectuée.

Autres agents antihypertenseurs

Un effet additif peut être observé lorsque le cilazapril est administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de cilazapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du cilazapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable par des doses élevées de diurétiques peut résulter en une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par le cilazapril (voir rubrique 4.4). L'effet hypotenseur peut être réduit en interrompant le traitement diurétique, en augmentant la volémie ou par une prise de sel, ou en initiant le traitement avec une faible dose de cilazapril.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques

L'usage concomitant de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec les inhibiteurs de l'ECA peut résulter en une réduction additionnelle de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris aspirine ≥ 3 g/jour

Lorsque les inhibiteurs de l'ECA sont administrés simultanément avec des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (i.e. acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut entraîner un risque accru d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, surtout chez les patients présentant une altération de la fonction rénale préexistante. L'association sera administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et la fonction rénale doit être surveillée lors de l'initiation du traitement concomitant, et périodiquement ensuite.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est plus susceptible d'apparaître pendant les premières semaines de traitement concomitant et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez les patients traités de façon concomitante par des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et des inhibiteurs de l'ECA.

Autres

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque le cilazapril a été administré de façon concomitante avec la digoxine, des dérivés nitrés, des anticoagulants coumariniques et des antagonistes des récepteurs H_2 .

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux inhibiteurs de l'ECA au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par inhibiteurs de l'ECA doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du cilazapril au cours de l'allaitement, le cilazapril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite et de l'utilisation de machines, il sera noté qu'occasionnellement, des vertiges et une fatigue peuvent se produire, surtout en début de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

(a) Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents attribuables au médicament, observés chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, sont la toux, l'éruption cutanée et le dysfonctionnement rénal. La toux est plus fréquente chez les femmes et les non-fumeurs. Lorsque le patient peut tolérer la toux, le traitement peut être raisonnablement continué. Dans certains cas, réduire la dose peut aider.

Les effets indésirables liés au traitement, suffisamment graves pour stopper ce dernier, se produisent chez moins de 5% des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA.

(b) Liste classifiée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables provient des essais cliniques et des données post-marketing concernant le cilazapril et/ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA. Les estimations de fréquence sont basées sur le pourcentage de patients signalant des effets indésirables pendant les essais cliniques portant sur le cilazapril, essais cliniques qui ont inclus une population totale de 7171 patients. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques mais ont été rapportés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA ou provenant des données post-marketing sont classifiés comme rares.

Les catégories de fréquence sont comme suit :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$
Rare	$\leq 1/1000$

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare

Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie

Affections du système immunitaire

Angio-œdème (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, le larynx ou le tractus gastro-intestinal) (voir rubrique 4.4)

Rare

Anaphylaxie (voir rubrique 4.4)

Syndrome de type lupique (les symptômes peuvent inclure vascularite, myalgie, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie, leucocytose)

Affections du système nerveux

Fréquent

Céphalée

Peu fréquent

Dysgueusie

Rare

Ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué

Neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Peu fréquent

Ischémie du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations

Rare

Infarctus du myocarde, arythmies

Affections vasculaires

Fréquent

Vertiges

Peu fréquent

Hypotension, hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4). Les symptômes de l'hypotension peuvent inclure syncope, faiblesse, étourdissements et troubles visuels.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent

Toux

Peu fréquent

Dyspnée, bronchospasme, rhinite

Rare

Maladie pulmonaire interstitielle, bronchite, sinusite

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées

Peu fréquent

Sécheresse de la bouche, stomatite aphteuse, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements

Rare

Glossite, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Rare

Test anormal de la fonction hépatique (y compris transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT)

Hépatite cholestatique avec ou sans nécrose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent

Rash, rash maculopapulaire

Rare

Dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, dermatite exfoliative, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, sarcome de Kaposi, vascularite/purpura, réactions de photosensibilité, alopecie, onycholyse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent

Crampes musculaires, myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Rare

Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie

Hyperkaliémie, hyponatrémie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Impuissance

Rare

Gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Fatigue

Peu fréquent

Excès de sueurs, bouffée de chaleur, asthénie, troubles du sommeil

(c) Description d'effets indésirables choisis

Une hypotension et une hypotension orthostatique peuvent se produire au début du traitement ou lors de l'augmentation de la posologie, surtout chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Altération de la fonction rénale et insuffisance rénale aiguë sont plus probables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, de sténose de l'artère rénale, de troubles rénaux préexistants ou d'hypovolémie (voir rubrique 4.4).

Une hyperkaliémie est plus susceptible de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez ceux prenant des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium.

Les événements d'ischémie cérébrale, d'accident ischémique cérébral transitoire ou constitué rapportés rarement avec des inhibiteurs de l'ECA peuvent être liés à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale sous-jacente. De même, une ischémie du myocarde peut être liée à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une maladie ischémique cardiaque sous-jacente.

La céphalée est un effet indésirable fréquemment rapporté, bien que l'incidence des céphalées soit plus grande chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant des inhibiteurs de l'ECA.

d) Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir ci-dessous :

Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme.

Symptômes

Les symptômes associés à un surdosage par inhibiteurs de l'ECA peuvent inclure hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

Traitement

Le traitement recommandé d'un surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Si une hypotension se produit, le patient sera placé en position de choc. Si disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou catécholamines intraveineuses peut aussi être envisagé.

Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistant au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être surveillés en continu.

Si indiqué, le cilazaprilate, forme active du cilazapril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC: C09AA08

Mécanisme d'action

Inhibace, inhibiteur spécifique, à longue durée d'action, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), entraîne une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et de ce fait, la suppression de la conversion d'angiotensine I inactive en angiotensine II, puissant vasoconstricteur. Chez les hypertendus et chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, aux doses recommandées, l'effet antihypertenseur du cilazapril se maintient pendant une période allant jusqu'à 24 heures.

Etudes clinique / efficacité

Hypertension

Inhibace induit une réduction de la pression systolique et diastolique tant en position couchée que debout, généralement sans hypotension orthostatique. Il est efficace pour tous les stades d'hypertension artérielle essentielle ainsi qu'en cas d'hypertension rénale. L'effet antihypertenseur d'Inhibace se manifeste généralement dès la première heure suivant l'administration ; l'effet maximal est obtenu 3 à 7 heures après l'administration. En général, le rythme cardiaque n'est pas modifié. Le produit n'entraîne pas de tachycardie compensatoire, bien que de petites altérations du rythme cardiaque, sans importance sur le plan clinique, puissent survenir. Chez certains patients, la réduction de la pression artérielle peut être moindre juste avant la prise suivante.

L'effet antihypertenseur d'Inhibace se maintient lors de traitements à long terme. Après arrêt brutal d'Inhibace, il n'a pas été observé d'augmentation rapide de la pression artérielle.

Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, le taux de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal demeurent en général inchangés sous Inhibace, en dépit de la diminution cliniquement significative de la tension artérielle.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, l'effet antihypertenseur d'Inhibace peut être moins marqué chez les patients de race noire que chez les autres patients. Toutefois, ces différences de réponse en fonction de la race n'apparaissent plus lorsqu'Inhibace est administré en association à l'hydrochlorothiazide.

Double blocage du SRAA

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Insuffisance cardiaque chronique

Aucun des essais cliniques qui ont été menés n'a démontré un effet du cilazapril sur la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et nerveux sympathique sont généralement activés, ce qui conduit à une vasoconstriction systémique accrue et favorise la rétention de sodium et d'eau. En inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, Inhibace améliore les conditions de charge du cœur défaillant en réduisant la résistance vasculaire systémique (post-charge) et la pression capillaire pulmonaire (précharge) chez les patients sous diurétiques et/ou digitaliques. De plus, la tolérance à l'exercice de ces patients augmente significativement. Les effets hémodynamiques et cliniques surviennent rapidement et persistent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cilazapril est efficacement absorbé et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate. L'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration d'Inhibace retarde et réduit légèrement l'absorption, sans que cela soit toutefois cliniquement relevant. Après administration orale du cilazapril, la biodisponibilité du cilazaprilate est estimée à 60 % sur base des quantités retrouvées dans les urines. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration et sont directement liées à la dose.

Elimination

Le cilazaprilate est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Sa demi-vie effective est de 9 heures après administration d'Inhibace une fois par jour.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate sont plus élevées que chez les patients ayant une fonction rénale normale, car la clairance du produit est réduite lorsque la clairance de la créatinine est diminuée. Il n'y a pas d'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, mais l'hémodialyse réduit la concentration tant du cilazapril que du cilazaprilate dans une proportion limitée.

Personnes âgées

Chez les patients âgés, présentant une fonction rénale normale pour leur âge, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate peuvent être jusqu'à 40 % supérieures et la clairance de 20 % inférieure à celles constatées chez les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique et rénale ont été observées, avec un effet plus important sur le cilazapril que sur son métabolite actif, le cilazaprilate.

Insuffisance cardiaque chronique

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, la clairance du cilazaprilate est corrélée à celle de la créatinine. Des ajustements de la dose au-delà de ceux recommandés pour les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) ne devraient donc pas être nécessaires.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques ne révèlent aucun danger spécial pour l'homme sur base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité à des doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

On a montré que les inhibiteurs de l'ECA, en tant que classe médicamenteuse, induisaient des effets indésirables sur la fin du développement fœtal, avec pour résultat la mort du fœtus et des effets congénitaux, affectant particulièrement le crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont été aussi rapportés. On pense que ces anomalies du développement sont dues partiellement à une action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine-aldostérone fœtal et partiellement à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et à la diminution du flux sanguin fœtus-placenta et de la délivrance d'oxygène et de nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Inhibace 0,5 mg et 5 mg comprimés pelliculés :

lactose monohydraté ; amidon de maïs ; hypromellose 3cP ; talc ; stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage

Inhibace 0.5 mg comprimés pelliculés :

hypromellose 6cP; talc; dioxyde de titane (E 171)

Inhibace 5 mg comprimés pelliculés :

hypromellose 6cP; talc; dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans (pour tous les dosages)

6.4 Précautions particulières de conservation

0,5 mg: conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

5 mg: pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium contenant 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 comprimés pelliculés.
Bouteilles en verre ambre avec fermeture à vis en polyéthylène inviolable contenant 28, 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Inhibace 0,5 mg comprimés pelliculés : BE156956 (plaquette) – BE448586 (flacon)

Inhibace 5 mg comprimés pelliculés : BE156922 (plaquette) – BE448595 (flacon)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

16 janvier 1992 / 29 novembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2020

Date d'approbation du texte : 11/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : <http://www.fagg-afmps.be/fr/>