RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Inhibace 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

5,22 mg de cilazapril équivalent à 5 mg de cilazapril anhydre et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients à effe t notoire :
Chaque comprimé contient 119,18 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés ovales biconvexes de couleur rouge pâle avec une barre de scission d'un côté et l'inscription « CIL+ » et « 5 + 12.5" en dessous de l'autre côté.

Le comprimé peut être divisé en dose égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Co-Inhibace est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le cilazapril seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients présentant une insuffisance rénale
Lorsqu'un traitement diurétique concomitant est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on préférera utiliser, avec le cilazapril, un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, Co-Inhibace n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'une cirrhose du foie
Une hypotension significative pouvant se produire chez les patients atteints d'une cirrhose du foie et traités par des doses standards des inhibiteurs de l'ECA, un titrage prudent de la dose de chaque composant individuel sera nécessaire si les patients atteints d'une cirrhose du foie nécessitent un traitement par cilazapril et hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées
Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance au cilazapril et à l'hydrochlorothiazide administrés concomitamment étaient similaires chez les personnes âgées et chez les patients hypertendus plus jeunes, bien que les données pharmacocinétiques montrent que la clairance des deux composants a été réduite chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de cilazapril et d'hydrochlorothiazide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Aucune donné n'est disponible.
Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite.

Mode d'administration
La dose de Co-Inhibace est d'un comprimé (5 mg de cilazapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) administré une fois par jour.
Etant donné que la prise de nourriture n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'absorption. Co-Inhibace peut être administré avant ou après un repas. La dose sera toujours prise à peu près au même moment de la journée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés et doivent toujours être avalés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1 ou aux autres inhibiteurs de l'ECA, aux autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamidés.
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à un traitement antérieur par inhibiteurs de l'ECA.
- œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2) ou anurie.
- 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de Co-Inhibace à des médicaments contenant de l'aliskirène 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).

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 les 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 les 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 patients commenceront le traitement par Co-Inhibace seulement après qu'ils aient été stabilisés avec chaque composant donné à la même dose que le produit combiné.

Les inhibteurs 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 positionnant 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

Co-Inhibace est contre-indiqué chez les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1.73 m^2. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose de cilazapril sera ajustée selon la clairance de la créatinine. Un contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour les patients présentant une insuffisance rénale.

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 des 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 de l'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-œdème

Des angio-œdème ont été associés aux inhibiteurs de l'ECA, avec une incidence rapportée de 0,1-0,5%. L'angio-œdème dû aux inhibiteurs de l'ECA peut se présenter sous forme d'épisodes récurrents de gonflements 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 engager le pronostic vital. Une variante est l'angio-œdème intestinal, qui tend à se produire dans les premières 24–48 heures de traitement. Le risque d'angio-œdème 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 des inhibiteurs de l'ECA peuvent être à risque plus élevé.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec un inhibiteur de mTOR (par exemple, temsirolimus, évérolimus) ou un inhibiteur de la DPP-IV (par exemple, vildagliptine) peut conduire à un risque accru d'œdème de Quincke. Il faut être prudent lors du démarrage d'un inhibiteur de mTOR ou un inhibiteur de la DPP-IV chez un patient prenant déjà un inhibiteur de l'ECA.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Anaphylaxie

Hémodialyse
Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes à 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 des 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 les inhibiteurs 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 inhibiteur de l'ECA. Le cilazapril doit être arrêté avant de commencer la désensibilisation, et ne sera pas remplacé par un β- bloquant.

Troubles hépatiques
Des cas isolés de troubles de la fonction hépatique, 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 chez les patients traités par le cilazapril. Les patients qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par Co-Inhibace et recevoir un suivi médical approprié.

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascites) 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 peut se produire (voir rubrique 4.2). Chez les patients avec ascites, l'administration du cilazapril est déconseillée.

L'utilisation de diurétiques thiazidiques chez les patients atteints de cirrhose peut précipiter une encéphalopathie hépatique résultant de modifications mineures des liquides et de l'équilibre électrolytique.

Troubles sanguins

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

Electrolytes sériques

Les électrolytes et la fonction rénale seront surveillés chez tous les patients recevant Co-Inhibace.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie en raison de la suppression de l'aldostérone. L'effet est habituellement non significatif chez les patients présentant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des sels de substitution), le co-trimoxazole aussi connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole ou des antagonists des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut se produire (voir rubrique 4.5).

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du potassium et peuvent provoquer une hypokaliémie. Une hypokaliémie peut aussi se produire chez les patients recevant Co-Inhibace, quoique dans une moindre mesure que celle observée chez les patients recevant une monothérapie par thiazidiques. Les diurétiques thiazidiques peuvent également provoquer une hyponatrémie et une déshydratation. Le risque d'hyponatrémie est plus important chez les femmes, les patients avec une hypokaliémie ou un faible apport hydrosodé, et chez les personnes âgées. Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation de la calcémie, et doivent être arrêtés avant la réalisation de tests de la fonction parathyroïdienne.

Diabète

L'administration des inhibiteurs de l'ECA aux patients souffrant de diabète peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants oraux ou de l'insuline, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Les diurétiques thiazidiques peuvent s'opposer à l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants oraux ou de l'insuline, et peuvent précipiter un diabète chez les patients à risque.

La glycémie devra être étroitement surveillée pendant l'initiation du traitement par chaque composant de Co-Inhibace.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les concentrations sériques d'acide urique et peuvent précipiter la survenue d'une crise de goutte. En conséquence, Co-Inhibace sera utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents de goutte.

Co-Inhibace sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de porphyrie.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Les agents anesthésiques ayant des effets hypotenseurs peuvent provoquer une hypotension chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA. Dans ce contexte, 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.

Co-Inhibace contient du lactose

Les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 de survenue d'un angio-œdème.

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

Interactions principalement liées au cilazapril

Double blocage du SRAA
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par la combinaison d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène 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) comparé 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 observe lorsque Co-Inhibace est administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs

Substances augmentant le potassium sérique
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 (par ex., spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sels contenant du potassium peuvent entrainer une augmentation significative de la kaliémie. Des précautions seront également prises lorsque Co-Inhibace est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, tels que le co-trimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole) car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargnant le potassium comme l'amiloride. Par conséquent, l'association du cilazapril avec les médicaments mentionnés ci-dessus est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation concomitante est indiquée (par exemple, traitement d'une hypokaliémie démontrée), ils devront être utilisés avec prudence et avec un contrôle fréquent de la kaliémie.

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)
Un traitement antérieur 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 (c.-à-d. 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 des inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut entrainer un risque accru d'altération de la fonction rénale, y compris une possible 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 ensuite périodiquement.

Inhibiteurs de mTOR
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec un inhibiteur de mTOR (par exemple, temsirolimus, évérolimus) peut conduire à un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

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

Antidiabétiques
Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante des inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants 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. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec un inhibiteur de la DPP-IV (par exemple, vildagliptine) peut conduire à un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

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 de la digoxine, des dérivés nitrés, des anticoagulants coumariniques et des antagonistes des récepteurs H_2.

Interactions principalement liées à l'hydrochlorothiazide

Digoxine
Dès lors qu'une hypokaliémie induite par les thiazides peut survenir au cours du traitement par Co-Inhibace, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie associé au traitement par la digoxine, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée.

Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes
En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide sera administré avec prudence, lorsqu'un patient est traité simultanément avec un médicament qui pourrait induire des torsades de pointes tels que :

- Antiarythmiques de classe Ia (par ex., quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (par ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- Certains antipsychotiques (par ex., thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol)
- D'autres médicaments (par ex., bépridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, ketansérine, pentamidine, terfénadine)

Relaxants musculaires non-dépolarisants
Les relaxants musculaires non-dépolarisants ne devront pas être administrés simultanément, en raison de l'intensification et la prolongation possible de l'effet myorelaxant.

Sels de calcium et vitamine D
L'administration simultanée d'hydrochlorothiazide avec de la vitamine D ou des sels de calcium peut potentialiser l'augmentation de la calcémie.

Cholestyramine/Colestipol
La cholestyramine et le colestipol réduisent l'absorption de l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques
L'utilisation concomitante d'anticholinergiques (par ex., atropine, bipéridène) peut augmenter la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide en raison de la réduction de la mobilité gastro-intestinale et de la diminution de la vidange gastrique.

Amantadine
L'administration simultanée d'amantadine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter les effets indésirables possibles de l'amantadine.

Médicaments cytotoxiques (par ex., méthotrexate, cyclophosphamide)
L'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de médicaments cytotoxiques peut diminuer l'élimination du médicament cytotoxique et par conséquent, augmenter le risque de développer une myélodépression.

Produits de contraste contenant de l'iode
En cas de déshydratation induite par l'hydrochlorothiazide, le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté, particulièrement lorsque des doses plus élevées de produits de contraste contenant de l'iode sont administrées.

Ciclosporine
L'administration simultanée de ciclosporine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de développer une hyperuricémie et des complications comme la goutte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Cilazapril

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA, tels que le cilazapril, est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA, tels que le cilazapril, est contre-indiquée aux 2ème et 3ème 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 1er 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 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute 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).

Hydrochlorothiazide

L'expérience est limitée en matière d'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur base du mécanisme pharmacologique d'action de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion foeto-placentaire et peut provoquer des effets fœtaux et néonataux comme de l'ictère, des troubles de la balance électrolyte et de la thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisée en cas d'hypertension essentielle chez des femmes enceintes, sauf dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

Cilazapril

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Co-Inhibace au cours de l'allaitement, ce produit 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.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petite quantité. Les thiazides donnés à doses élevées causent une diurèse intense pouvant inhiber la production de lait. L'utilisation de Co-Inhibace pendant l'allaitement est déconseillée. Si Co-Inhibace est cependant utilisé pendant l'allaitement, la dose doit être la plus faible possible.

Fécondité

Les études préclinques portant sur l'effet sur la fécondité n'ont pas été réalisées avec la combinaison fixée de cilazapril et d'hydrochlorothiazide.

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 pendant le traitement par Co-Inhibace (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 en monothérapie, 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 en monothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquents attribuables au médicament, observés chez les patients prenant des diurétiques thiazidiques en monothérapie, sont les vertiges. Certaines anomalies biochimiques et métaboliques associées aux diurétiques thiazidiques semblent être atténuées par la coadministration du cilazapril. Les effets indésirables liés au traitement entrainant l'arrêt de ce dernier se produisent chez à peu près 0,1% des patients recevant des diurétiques thiazidiques en monothérapie.

Le risque global d'effets indésirables dus au traitement par Co-Inhibace est similaire à celui observé chez les patients recevant du cilazapril en monothérapie.

b) Liste classifiée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables provient des essais cliniques et des données depuis la mise sur le marché, et inclut les effets indésirables observés chez les patients traités par le cilazapril et/ou d'autres inhibiteurs de l'ECA utilisés seuls, par l'hydrochlorothiazide et/ou d'autres diurétiques de type thiazidique seuls, et chez ceux recevant un traitement combiné. Les estimations de fréquence sont basées sur la proportion de patients présentant des effets indésirables pendant les essais cliniques menés avec Co-Inhibace, comprenant une population totale combinée de 1097 patients. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques mais ont été rapportés en association à une monothérapie avec chaque composant ou avec d'autres inhibiteurs de l'ECA ou diurétiques thiazidiques, ou issus des rapports post-mise sur le marché sont classifiés comme "peu fréquents" (< 1/100). La catégorie "peu fréquent" intègre les catégories "rare" (≥ 1/10,000 et < 1/1,000) et "très rare" (< 1/10,000), qui peuvent être utilisées dans certains RCP d'autres produits.

Les catégories de fréquence sont comme suit :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquent	< 1/100

Les effets indésirables liés au cilazapril

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent
Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent
Angio-œdème (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, le larynx ou le tractus gastro-intestinal) (voir rubrique 4.4), 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 des érythrocytes, éosinophilie et leucocytose)

Affections du système nerveux

Fréquent
Céphalée

Peu fréquent
Dysgueusie, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué, neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Peu fréquent
Ischémie myocardique, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, 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, maladie pulmonaire interstitielle, bronchite, sinusite

Affections gastro-intestinales

Fréquent
Nausées

Peu fréquent
Sécheresse de la bouche, stomatite aphteuse, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, glossite, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent
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 tissus sous-cutané

Peu fréquent
Rash, rash maculopapulaire, dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, dermatite exfoliative, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, sarcome de Karposi, vascularite/purpura, réactions de photosensibilité, alopécie, onycholyse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent
Crampes musculaires, myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent
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
Dysfonctionnement sexuel, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent
Fatigue

Peu fréquent
Excès de sueur, bouffées de chaleur, asthénie, troubles du sommeil

Les effets indésirables à l'hydrochlorothiazide

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent
Thrombopénie, anémie hémolytique, insuffisance de la moelle osseuse, neutropénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent
Hypersensibilité (angio-œdème, anaphylaxie), syndrome de type lupique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent
Hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hypocalciurie, hypovolémie/déshydratation, alcalose métabolique, hyperglycémie, hyperuricémie, goutte, hypercholestérolémie (augmentation du cholestérol VLDL, LDL et total) hypertriglycéridémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent
Troubles du sommeil, dépression

Affections du système nerveux

Fréquent
Vertiges

Peu fréquent
Etat confusionnel

Affections oculaires

Peu fréquent
Diminution du larmoiement, déficience visuelle, xanthopsie

Affections cardiaques

Peu fréquent
Arythmie

Affections vasculaires

Peu fréquent
Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent
Pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire aigu

Affections gastro-intestinales

Fréquent
Nausées

Peu fréquent
Sécheresse de la bouche, sialadénite, perte d'appétit, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent
Ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissus sous-cutané

Peu fréquent
Rash, photosensibilité, pseudoporphyrie, vascularite cutanée

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Fréquence indéterminée
Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent
Crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent
Néphrite interstitielle, insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent
Dysfonctionnement sexuel

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent
Fatigue

c) Description d'effets indésirables choisis

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

L'altération de la fonction rénale et l'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).

Les événements à type d'ischémie cérébrale, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique rarement rapportés 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 cardiaque sous-jacente.

Une hypokaliémie peut survenir chez les patients recevant Co-Inhibace, bien que moins fréquemment que chez les patients recevant un diurétique thiazidique en monothérapie.

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

Les électrolytes et la fonction rénale devront être surveillés chez tous les patients recevant un traitement par Co-Inhibace.

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 du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide.

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

La fréquence des effets indésirables attribuables à cilazapril, se produisant chez des patients recevant un traitement en association (cilazapril + hydrochlorothiazide), peut différer de celle observée chez les patients recevant du cilazapril en monothérapie. Les raisons peuvent inclure : (i) des différences entre les populations cibles traitées par Co-Inhibace et Vascace, (ii) des différences dans la dose de cilazapril, et (iii) des effets spécifiques à la thérapie combinée.

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
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

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.

Chez les patients prédisposés (par ex., hyperplasie de la prostate), un surdosage d'hydrochlorothiazide peut entraîner une rétention urinaire aiguë.

Traitement

Le traitement recommandé d'un surdosage de Co-Inhibace 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: Antihypertenseur; inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique, code ATC: C09BA08

Mécanisme d'action

Co-Inhibace est une combinaison de cilazapril et de l'hydrochlorothiazide. Les effets antihypertenseurs du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide en association sont additifs, avec pour résultat, un plus grand pourcentage de patients hypertendus répondant de manière satisfaisante et une réduction plus importante de la pression artérielle que pour chacun des composants utilisés seuls.

Le cilazapril est converti en son métabolite actif, le cilazaprilate, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine spécifique à longue durée d'action, qui bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone et donc, la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur. Aux doses recommandées, l'effet du cilazapril chez les patients hypertendus est maintenu jusqu' à 24 heures.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit comme un agent expulsant les fluides et diminuant la pression artérielle par inhibition des substances qui augmentent la réabsorption tubulaire du sodium dans le segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodiumet du chlorure et, dans une moindre mesure, l'excrétion du potassium et du magnésium, augmentant donc la diurèse et exerçant un effet antihypertenseur. L'utilisation de cet agent augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone entrainant une diminution de la kaliémie

Efficacité et sécurité clinique

Les études réalisées avec Co-Inhibace ont démontré que, par rapport au placebo, la combinaison du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide administrée une fois par jour à des doses variées réduisait, dans une mesure statistiquement et cliniquement significative, la pression artérielle systolique et diastolique 24 heures après l'administration. L'association à des doses variées a produit une plus grande réduction, cliniquement et statistiquement significative, de la tension artérielle que chacun des deux composants. Chez les patients ne répondant pas à une dose de 5 mg de cilazapril donné en monothérapie, l'ajout de l'hydrochlorothiazide à une dose faible de 12,5 mg une fois par jour améliore substantiellement la réponse au traitement. L'association est efficace indépendamment de l'âge, du sexe et de la race.

Double blocage du RAAS

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'aliskirène à un traitement standard par un 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'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été les deux numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; de même les effets indésirables et les effets indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cilazapril est efficacement absorbé après administration orale de Co-Inhibace et rapidement converti par clivage de l'ester en sa forme active, le cilazaprilate. 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 systématiquement atteintes dans les 2 heures.

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbée suite à l'administration orale de Co-Inhibace. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont systématiquement atteintes dans les 2 heures après l'administration. La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après administration orale est d'à peu près 65%, sur base des quantités retrouvées dans les urines.

Pour le cilazaprilate et l'hydrochlorothiazide, les valeurs de l'ASC augmentent proportionnellement avec l'augmentation des doses de cilazapril et d'hydrochlorothiazide sous forme posologique combinée. Les paramètres pharmacocinétiques du cilazaprilate ne sont pas modifiés en présence de doses accrues d'hydrochlorothiazide. L'administration concomitante de cilazapril et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide. L'administration du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide avec prise d'aliments retarde le T_{max} du cilazaprilate de 1,5 heure et réduit le C_{max} de 24%. La prise d'aliments retarde également le T_{max} de l'hydrochlorothiazide de 1,4 heure et réduit le C_{max} de 14% sans effet sur la biodisponibilité globale des deux molécules, comme évalué par les valeurs d'ASC_{0-24}. Ceci indique qu'il y a une influence sur la vitesse mais pas sur l'étendue de l'absorption des deux molécules

Distribution

Pour le cilazaprilate, le volume de distribution a été déterminé à environ 0,5 à 0,7 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'à peu près 25% à 30%.

L'hydrochlorothiazide se lie à 65% aux protéines plasmatiques ; le volume de distribution relatif a été fixé à 0,5 à 1,1 l/kg.

Elimination

Le cilazaprilate est éliminé inchangé par les reins, avec une demi-vie effective d'à peu près 9 heures.

L'hydrochlorothiazide est largement éliminé inchangé par les reins, avec une demi-vie de 7 à 11 heures.

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.
L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques de l'hydrochlorothiazide, qui diminue plus lentement que chez les sujets avec une fonction rénale normale.

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.
Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazideest réduite chez les patients âgés hypertendus et chez ceux en bonne santé comparés aux jeunes volontaires en bonne santé.

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.
Une maladie hépatique n'affecte pas significativement la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité
La toxicité orale aiguë du cilazapril est faible. La moyenne des doses mortelles chez le rat, la souris et le singe cynomolgus ont été supérieures à 2000 mg/kg de poids corporel. La toxicité orale aiguë du cilazapril chez la souris n'a pas été renforcée par l'association avec l'hydrochlorothiazide.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, les reins étaient la cible primaire de toxicité systémique dans les études de toxicité chronique et sous-chronique avec cilazapril seul. Les résultats ont inclus une augmentation des valeurs d'urémie et de créatininémie, et l'épaississement des artérioles glomérulaires, occasionnellement en association à une hyperplasie des cellules juxta-glomérulaires. Ces modifications se sont révélées être réversibles et sont la conséquence de l'activité pharmacodynamique exagérée du cilazapril se produisant seulement à des doses plusieurs fois plus élevées que les doses thérapeutiques humaines. Les études de toxicité chronique et sous-chronique avec l'hydrochlorothiazide chez le rat et le chien n'ont montré aucune conclusion notable saut pour les modifications de l'équilibre électrolytique (hypokaliémie). Les études d'association avec le cilazapril et l'hydrochlorothiazide a montré des résultats similaires à ceux observés avec le cilazapril seul. Les effets principaux de l'association étaient l'atténuation de la perte de potassium induite par le diurétique thiazidique et la diminution de l'activité moteur à dose élevées chez les singes.

Carcinogenèse
Il n'y a eu aucune preuve de carcinogenèse du cilazapril et aucun résultat relevant avec l'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat. Aucun test de carcinogenèse n'a été conduit avec l'association.

Mutagenèse
Le cilazapril n'a pas montré d'effet mutagène ou génotoxique dans différents tests de mutagenèse réalisés in vitro et in vivo. L'association du cilazapril à l'hydrochlorothiazide n'a montré aucun signe relevant de pouvoir mutagène pour le cas d'un traitement thérapeutique.

Altération de la fertilité
Les études sur l'effet sur les performances péri- et post-natales et sur la fertilité n'ont pas été réalisées avec l'association.

Tératogenèse
Le cilazapril n'a pas été tératogène chez le rat et chez le singe cynomolgus. Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, des signes de fœtotoxicité ont été observés chez le rat. Les résultats principaux étaient une augmentation des pertes préimplantatoires et une diminution du nombre de fœtus viables. Cela s'est seulement produit à des doses de 50 mg/kg, correspondant à des doses plusieurs fois plus élevées que les doses thérapeutiques humaines. Une incidence légèrement plus élevée de dilatation pelvienne a été observée chez le rat à une dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, le cilazapril n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et femelle. Chez le rat et la souris, il n'y a pas de preuve de tératogenèse avec l'association du cilazapril à l'hydrochlorothiazide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
lactose monohydrate, amidon de maïs, stéarylfumarate de sodium, hypromellose 3 cP, talc

Pelliculage
hypromellose 6 cP, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 comprimés pelliculés en plaquettes Aluminium/Aluminium.
Flacons en verre ambré sans dessicant avec fermeture à vis en polyéthylène inviolable contenant 28 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

N.V. Roche S.A., Rue Dante 75, B-1070 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plaquette : BE173975
Flacon : BE440431

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

9 avril 1996 / 20 juin 2008 /19 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (Belgique): http://www.fagg-afmps.be/fr/