

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RAMACE[®]
(ramipril)

Comprimés dosés à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
24 octobre 2006

N° de contrôle de la préparation : 107870

Version s-a 2.0 datée le 24 octobre 2006

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RAMACE®
(ramipril)

Comprimés dosés à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RAMACE® (ramipril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) administré pour traiter l'hypertension essentielle ainsi qu'à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients stabilisés et présentant une insuffisance cardiaque avérée sur le plan clinique, ainsi que pour la prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

Après administration orale, RAMACE® est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son principal métabolite actif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. Cette dernière stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse de la concentration d'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique (voir la section PRÉCAUTIONS). La diminution de la concentration d'angiotensine II se traduit par l'absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est également appelée «kininase II». On comprend donc que le ramipril peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur, ce qui peut contribuer à son effet thérapeutique.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et il atteint sa concentration plasmatique maximale en une heure. Le ramipril est absorbé dans une proportion de 50 à 60 %, et la présence de nourriture dans le tube gastro-intestinal ne modifie pas cette donnée de façon significative, bien que la vitesse d'absorption du médicament soit diminuée. Après son absorption, le ramipril est rapidement hydrolysé dans le foie, ce qui conduit à la formation de son métabolite actif, le ramiprilate. La concentration plasmatique

maximale de ramiprilate est atteinte de 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament. La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate est de 56 %.

Le ramipril est presque entièrement transformé en son métabolite actif, le ramiprilate, ainsi qu'en ester de dicétopipérazine, en acide dicétopipérazinique et en glycuconjugés de ramipril et de ramiprilate, qui sont tous inactifs. Après l'administration orale de RAMACE[®], environ 60 % de la molécule mère et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine et environ 40 % dans les fèces. La proportion du médicament récupérée dans les fèces peut être constituée des métabolites excrétés par voie biliaire et de la part du médicament qui n'a pas été absorbée. Moins de 2 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme de ramipril inchangé.

À la suite de l'administration d'une dose unitaire de ramipril pouvant aller jusqu'à 5 mg, les concentrations plasmatiques de ramipril et de ramiprilate n'augmentent pas de façon proportionnelle à la dose, mais plutôt de façon supérieure; toutefois, après l'administration d'une dose unitaire de 5 mg à 20 mg de ramipril, les concentrations plasmatiques de la molécule mère et de son métabolite actif sont proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique non linéaire observée à la suite de l'administration des doses les plus faibles de ramipril relève de la saturabilité de la liaison du ramiprilate à l'ECA. À l'état d'équilibre, la surface sous la courbe (SSC) de la concentration de ramiprilate en fonction du temps pendant 24 heures est cependant proportionnelle à la dose, lorsque celle-ci se situe à l'intérieur de la plage posologique recommandée. En outre, en administrant 5 mg de ramipril par voie orale et la même dose par voie intraveineuse, on constate que la biodisponibilité absolue du ramipril est de 28 % et celle du ramiprilate de 44 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie de 2 à 4 heures. Le ramiprilate passe par deux phases d'élimination, en raison de la puissance de sa liaison à l'ECA et de la lenteur avec laquelle il se dissocie de l'enzyme. Pendant la phase d'élimination apparente, le médicament a une demi-vie de 9 à 18 heures, alors que celle-ci est prolongée jusqu'à moins de 50 heures pendant la phase terminale d'élimination. Après de multiples doses quotidiennes de 5 à 10 mg de ramipril, la demi-vie des concentrations de ramiprilate était de 13 à 17 heures, mais a été considérablement prolongée à une dose de 2,5 mg (27 à 36 heures).

Lorsqu'on administre le produit une fois par jour, la concentration plasmatique de ramiprilate atteint l'état d'équilibre à la quatrième dose. À l'état d'équilibre, la concentration de ramiprilate est plus élevée que celle observée après l'administration de la première dose de RAMACE[®], et ce, particulièrement à faible dose (2,5 mg).

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 40 mL/min/1,73 m², on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de la surface sous la courbe (SSC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez des patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, la concentration plasmatique de ramipril a pratiquement triplé, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients n'ait pas été différente de celle qu'on avait observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

Un essai visant l'étude de la pharmacocinétique du produit, portant sur une dose unique et réalisé chez un petit nombre de patients âgés, a révélé que la concentration maximale et la surface sous la courbe (SSC) de la concentration de ramiprilate sont plus élevées chez les patients plus âgés (voir la section PRÉCAUTIONS).

Pharmacodynamie

L'administration de RAMACE[®] à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère ou modérée entraîne une baisse de la tension artérielle, à la fois en positions couchée et debout, habituellement accompagnée de variations orthostatiques ou de changements de la fréquence cardiaque peu importants, voire absents. L'hypotension orthostatique symptomatique est rare, bien qu'elle puisse se produire chez les patients qui souffrent d'un déficit hydrique ou sodique (voir la section MISES EN GARDE).

Dans des essais portant sur des doses uniques, on a observé que des doses de 5 à 20 mg de RAMACE[®] abaissaient la tension artérielle en 1 à 2 heures, les réductions maximales étant atteintes de 3 à 6 heures après l'administration du médicament. Aux doses recommandées, administrées une fois par jour, les effets antihypertensifs ont persisté durant 24 heures.

L'efficacité de RAMACE[®] semble similaire chez les patients âgés (plus de 65 ans) et chez les patients adultes plus jeunes recevant les mêmes doses quotidiennes.

Dans des essais comparant la même dose quotidienne de RAMACE[®], administrée en une seule dose le matin ou fractionnée en deux prises par jour, on a observé que les baisses de tension artérielle, mesurées le matin au moment où les concentrations sanguines sont minimales, étaient plus importantes chez les patients qui avaient reçu le médicament en doses fractionnées.

Bien que le mécanisme par lequel RAMACE[®] réduit la tension artérielle semble résulter principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, RAMACE[®] a un effet antihypertensif même chez les patients présentant une hypertension à rénine basse.

L'effet antihypertensif des IECA est généralement moins important chez les personnes de race noire.

Lorsqu'on administre RAMACE® en association avec un diurétique thiazidique, l'effet antihypertensif de l'association médicamenteuse est plus grand que celui observé avec l'un ou l'autre de ces agents utilisé seul.

L'interruption soudaine du traitement par RAMACE® n'a pas provoqué d'augmentation rapide de la tension artérielle.

Les effets du ramipril ont été évalués chez des patients qui présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires, mais qui n'étaient pas atteints d'une dysfonction du ventricule gauche ni d'insuffisance cardiaque. L'étude HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*) a porté sur 9 297 patients âgés de plus de 55 ans ayant des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète sucré accompagné d'au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (hypertension, taux élevé de cholestérol total, faible taux de cholestérol HDL, tabagisme ou microalbuminurie documentée). Ont été exclus de l'étude les patients atteints d'insuffisance cardiaque, présentant une faible fraction d'éjection ($< 0,40$), prenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de la vitamine E, souffrant d'hypertension non maîtrisée ou de néphropathie franche, ou ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral au cours des 4 semaines ayant précédé le début de l'étude. Après avoir été randomisés, les patients ont reçu, pendant 5 ans en moyenne, 10 mg de ramipril ou un placebo d'aspect identique, 1 fois par jour.

Étant donné les résultats positifs, un comité de surveillance indépendant a mis fin prématurément à l'étude. Le principal paramètre d'évaluation, paramètre combinant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, a été atteint chez un total de 651 patients traités par le ramipril (14 %), contre 826 patients pour le placebo (17,8 %) – risque relatif : 0,78; $p < 0,001$. Lorsqu'ils sont analysés séparément, les taux pour chacun des éléments du paramètre combiné chez les patients recevant le ramipril et le placebo ont été respectivement les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, 6,1 % contre 8,1 % (RR : 0,74; $p < 0,001$); infarctus du myocarde, 9,9 % contre 12,3 % (RR : 0,80; $p < 0,001$); et accidents vasculaires cérébraux, 3,4 % contre 4,9 % (RR : 0,68; $p < 0,001$).

L'abandon définitif du traitement s'est produit chez 28,9 % des patients recevant le ramipril et chez 27,3 % des patients recevant le placebo. Les raisons de l'abandon du traitement, dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo, ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement de l'hypertension essentielle

RAMACE[®] (ramipril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

RAMACE[®] doit normalement être utilisé chez les patients chez lesquels le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirable inacceptables.

RAMACE[®] peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité de RAMACE[®] dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de RAMACE[®] et d'agents antihypertensifs autres que les diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

L'administration de RAMACE[®] est indiquée à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, chez les patients dont l'état clinique est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

On dispose en ce moment de peu de données sur le traitement des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (NYHA, classe IV) à la suite d'un infarctus du myocarde (voir la section MISES EN GARDE - hypotension).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

RAMACE[®] peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de plus de 55 ans qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné d'au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une microalbuminurie documentée.

La fréquence du paramètre principal d'évaluation (paramètre combiné : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et décès d'origine cardiovasculaire) a été réduite de 17,8 % dans le groupe placebo à 14,0 % dans le groupe ramipril (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

EN GÉNÉRAL

Lorsqu'on utilise RAMACE[®], il faut prendre en compte le risque d'œdème de Quincke (voir la section MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

RAMACE[®] (ramipril) est contre-indiqué :

- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à un de ses ingrédients;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke;
- chez les femmes enceintes;
- chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par RAMACE[®] le plus tôt possible.

Œdème de Quincke

On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris RAMACE[®] (ramipril). L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke à la face, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par RAMACE[®] sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité à la face et aux lèvres, le problème se

résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de RAMACE[®], généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donnée la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par RAMACE[®] doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose de RAMACE[®]. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la tension artérielle a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses de RAMACE[®] ou du diurétique administré en association. Si cette situation se présente chez les patients recevant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'interruption du traitement par RAMACE[®] (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES - traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde -, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION -- traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Neutropénie, agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables à RAMACE®. L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, surtout chez les patients atteints de connectivite vasculaire ou de troubles rénaux.

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par RAMACE®.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possibles. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.

De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Données chez les animaux : On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides. Les doses utilisées étaient de 10, 100 ou 1000 mg/kg chez les rates (soit 2500 fois la dose maximale chez l'humain), de 0,4, 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (soit 6,25 fois la dose maximum chez l'humain) et 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles

(soit 1250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose la plus élevée a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les mères lapines, on a rapporté de la mortalité (dose élevée et moyenne) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques, de la mortalité (dose élevée et moyenne), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

Femmes qui allaitent

On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'emploi de RAMACE[®] est contre-indiqué pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS

En présence d'une dysfonction rénale :

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage.

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation de RAMACE[®].

RAMACE[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex. : celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérese des LDL

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) par sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérese a permis d'éviter la survenue de ces réactions.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients.

On a donc interrompu temporairement, pendant au moins 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (plus de 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par RAMACE[®]. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir la section PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses).

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

Chez les patients qui subissent une chirurgie ou une anesthésie avec des agents provoquant de l'hypotension, RAMACE[®] peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. En cas d'hypotension considérée comme étant due à ce mécanisme, la correction peut se faire au moyen d'une recharge volumique.

En présence d'une sténose aortique

Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la postcharge.

En présence d'une insuffisance hépatique

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire, cholestase ou les deux) et d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé lors de l'arrêt de l'administration du médicament.

On a également signalé des élévations des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique chez des patients recevant RAMACE[®] (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant RAMACE[®] présente des symptômes inexplicables, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par RAMACE[®] devrait être envisagé.

Aucun essai adéquat n'a été réalisé chez les patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. RAMACE[®] doit donc être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant de commencer l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient ainsi que les effets du traitement sur le plan métabolique.

Utilisation en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de RAMACE[®] chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Utilisation en gériatrie

Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (plus de 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Vigilance du patient

RAMACE[®] peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par RAMACE® ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Interactions médicamenteuses

Traitement diurétique concomitant : Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont débuté un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de RAMACE® soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par RAMACE®. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ de RAMACE® et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents augmentant la concentration de potassium sérique : Étant donné que RAMACE® diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, ou les suppléments potassiques, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration de potassium sérique, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence. (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses, Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Agents provoquant la libération de rénine : Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques) augmentent l'effet antihypertensif de RAMACE®.

Lithium : On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium. Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.

Antiacides : Dans le cadre d'un essai croisé avec étiquetage en clair et répartition aléatoire portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité de RAMACE[®] ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.

Digoxine : Dans le cadre d'un essai avec étiquetage en clair, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.

Warfarine : L'administration concomitante de RAMACE[®] et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.

Acénocoumarol : Dans le cadre d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peut accroître le risque d'altération de la fonction rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique. (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses, Agents augmentant la concentration de potassium sérique).

Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées) : L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.

RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AUX PATIENTS

Oedème de Quincke : Un œdème de Quincke, dans lequel on inclut également l'œdème laryngé, peut survenir, surtout après l'administration de la première dose de RAMACE[®]. Les patients doivent en être prévenus, et il faut leur dire de signaler sans délai tout signe ou symptôme laissant croire à un œdème de Quincke, tels que le gonflement de la face, des extrémités, des yeux, des lèvres ou de la langue et les difficultés à avaler ou à respirer. Ils doivent immédiatement cesser de prendre RAMACE[®] et consulter leur médecin (voir la section MISES EN GARDE).

Hypotension : Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par RAMACE[®]. De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin s'ils font une syncope.

On doit également prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation importante peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle, car ces phénomènes entraînent une diminution du volume de liquides organiques. D'autres événements, telles que les vomissements ou la diarrhée, peuvent causer un déficit hydrique qui peut provoquer une chute de la tension artérielle; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin si une de ces situations survenait.

Agranulocytose et neutropénie : Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir les sections MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique : Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être le signe de troubles hépatiques. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les douleurs musculaires, les éruptions cutanées ou l'adénopathie qui sont tous des indicateurs de réaction d'hypersensibilité). Les douleurs abdominales, les nausées ou les vomissements, la perte d'appétit, la jaunisse, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicable apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique.

Hyperkaliémie : On doit prévenir les patients de ne pas utiliser de succédanés du sel contenant du potassium sans consulter leur médecin auparavant (voir la section PRÉCAUTIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Traitement de l'hypertension essentielle

On a évalué l'innocuité de RAMACE[®] (ramipril) chez plus de 4000 patients hypertendus. Environ 500 d'entre eux étaient des patients âgés qui ont participé à des essais comparatifs. Quant à l'innocuité à long terme, on l'a évaluée chez près de 700 patients traités durant un an et parfois plus. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté chez les patients âgés ayant tous reçu la même dose quotidienne. On n'a pu établir de relation entre la fréquence globale des effets indésirables et la durée du traitement d'une part et la dose quotidienne totale d'autre part.

Dans le cadre des essais cliniques avec témoins placebo réalisés en Amérique du Nord sur le traitement de l'hypertension par le ramipril administré en monothérapie (n=972), on a signalé les effets indésirables graves suivants : hypotension (0,1 %), infarctus du myocarde (0,3 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), œdème (0,2 %), syncope (0,1 %). Parmi tous les patients d'Amérique du Nord ayant pris du ramipril (n=1244), l'œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique.

Si on considère maintenant les essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus traités par RAMACE[®] administré en monothérapie pendant au moins un an (n=651), les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %), dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %).

Dans le cadre d'essais comparatif avec témoins placebo, on a observé un excès d'infections des voies respiratoires supérieures et de syndrome grippal dans les groupes recevant le ramipril. Ces essais ayant été réalisés avant que la relation existant entre la toux et les inhibiteurs de l'ECA n'ait été reconnue, il est possible que dans certains cas, la toux ait été causée par le ramipril. Dans un essai ultérieur, d'une durée de un an, on a observé une augmentation de la toux chez presque 12 % des patients traités par RAMACE[®], et on a dû interrompre le traitement chez environ 4 % d'entre eux. Il a fallu faire de même chez environ 1 % des patients traités par RAMACE[®] administré en monothérapie dans le cadre des essais comparatifs nord-américains (n=972), toujours à cause de la toux.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans le cadre d'un essai clinique comparatif, on a administré RAMACE[®] à 1004 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde peu auparavant. Dans les deux groupes, le groupe expérimental et le groupe placebo, on a observé que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la maladie vasculaire périphérique et l'infection des voies urinaires étaient plus fréquents chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes. Quant aux troubles gastro-intestinaux, ils étaient plus fréquents chez les patients âgés qui prenaient du ramipril. D'autre part, la toux et l'hypotension étaient plus fréquents chez les femmes qui recevaient le ramipril.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables (sauf les anomalies de laboratoire) pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai et qu'on a observé chez plus de 1 % des patients stabilisés présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque et traités par RAMACE[®] à la suite d'un infarctus aigu du myocarde. Les données sur l'incidence proviennent de l'étude AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy, efficacité du ramipril sur l'infarctus aigu du myocarde). Le suivi a duré de 6 à 48 mois dans cet essai (suivi moyen de 15 mois).

Pourcentage des patients présentant des effets indésirables ayant un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai		
Données tirées de l'essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)		
Effet indésirable	Ramipril (n = 1004)	Placebo (n = 982)
Hypotension	10,7	4,7
Augmentation de la toux	7,6	3,7
Étourdissements, vertige	5,6	3,9
Nausées, vomissements	3,8	1,9
Angine de poitrine	2,9	2,0
Hypotension orthostatique	2,2	1,4
Syncope	2,1	1,4
Insuffisance cardiaque	2,0	2,2
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	2,0	3,0
Infarctus du myocarde	1,7	1,7
Vomissements	1,6	0,5
Céphalées	1,2	0,8
Anomalie de la fonction rénale	1,2	0,5
Douleurs thoraciques anormales	1,1	0,9
Diarrhée	1,1	0,4

Événement	Pourcentage des patients présentant des effets indésirables graves pour lesquels un lien causal avec le médicament à l'essai est possible Essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)	
	RAMACE® (n = 1004)	Placebo (n = 982)
Hypotension	3,0 %	1,1 %
Angine de poitrine	2,0 %	1,2 %
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	1,9 %	2,9 %
Infarctus du myocarde	1,7 %	1,7 %
Insuffisance cardiaque	1,5 %	1,5 %
Syncope	1,3 %	0,8 %
Douleurs thoraciques	0,7 %	0,9 %
Nausées	0,6 %	0,5 %
Vomissements	0,5 %	0,1 %
Étourdissements	0,5 %	0,5 %
Anomalie de la fonction rénale	0,5 %	0,2 %
Infection respiratoire	0,2 %	0,0 %
Hypotension orthostatique	0,2 %	0,2 %
Céphalées	0,1 %	0,0 %

On a rapporté quelques décès isolés, associés à l'utilisation du ramipril, et qui semblent liés à l'hypotension (ce qui inclut les décès qui ont suivi l'administration de la première dose), mais il est difficile de distinguer s'ils sont attribuables au médicament à l'essai ou à l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente (voir la section MISES EN GARDE -- hypotension).

Il a fallu interrompre le traitement à cause des effets indésirables chez 368 des 1004 patients venant de subir un infarctus aigu du myocarde et recevant du ramipril (soit 36,7 %), comparativement à 401 patients sur les 982 qui recevaient un placebo (soit 40,8 %).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

Dans le cadre de l'étude HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), chez les 4 645 patients traités par le ramipril, le profil d'innocuité de RAMACE® concordait avec les résultats de la surveillance post-commercialisation. Les raisons de l'abandon du traitement, dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo, ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

Effets indésirables sur le plan clinique regroupés par système ou appareil

Les effets indésirables sur le plan clinique survenus chez moins de 1 % des patients traités par RAMACE® lors d'essais cliniques comparatifs, ou observés après commercialisation, sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

L'organisme dans son ensemble : réactions anaphylactoïdes, œdème de Quincke.

Appareil cardiovasculaire : hypotension symptomatique, syncope, angine de poitrine, arythmie, douleur thoracique, palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde, troubles vasculaires cérébraux (y compris les accidents ischémiques cérébraux).

Appareil respiratoire : augmentation de la toux.

SNC : anxiété, amnésie, confusion, convulsions, dépression, perte de l'ouïe, insomnie, nervosité, névralgie, neuropathie, paresthésie, polynévrite, somnolence, acouphène, tremblements, vertige, troubles de la vue.

Peau : réactions apparentes d'hypersensibilité (se manifestant par l'urticaire, le prurit ou une éruption cutanée, accompagnés ou non de fièvre), photosensibilité, purpura, érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson.

D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : exacerbation du psoriasis, exanthème maculopapuleux, exanthème psoriasiforme, exanthème et énanthème pemphigoïde, nécrolyse épidermique toxique, onycholyse.

Appareil gastro-intestinal : douleurs abdominales (s'accompagnent quelques fois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), pancréatite, anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, hépatite, nausées, ptyalisme, altération du goût et de l'odorat, vomissements.

Appareil rénal : élévation des concentrations d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique.

Sang : agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, pancytopénie, anémie hémolytique.

Autres : arthralgie, arthrite, dyspnée, œdème, épistaxis, impuissance, augmentation de la transpiration, malaise, myalgie, gain pondéral.

On a rapporté un syndrome se manifestant par des symptômes tels que la fièvre, la vasculite, la myalgie, l'arthralgie ou l'arthrite, la présence d'anticorps antinucléaires, une vitesse de sédimentation des hématies élevée, une éosinophilie et une leucocytose. On

peut aussi voir apparaître une éruption cutanée, de la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques.

Résultats des analyses de laboratoire : élévation des concentrations de créatinine et d'azote uréique sanguin, diminution du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, hyponatrémie, élévation de la glycémie et des concentrations d'enzymes hépatiques, de bilirubine sérique et d'acide urique, protéinurie et augmentation significative de la concentration sérique de potassium.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On possède peu de données sur le surdosage par RAMACE[®] (ramipril) chez l'humain. On a rapporté deux cas de surdosage.

Dans le cas d'un surdosage par le ramipril, il est probable que celui-ci se manifeste, sur le plan clinique, par des symptômes attribuables à une hypotension grave que l'on doit normalement traiter par remplissage vasculaire en injectant par voie intraveineuse un soluté physiologique salé. On ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

La posologie de RAMACE[®] (ramipril) doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des antihypertenseurs que le patient a reçu peu de temps auparavant, de l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle et de la teneur en sel de son régime alimentaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en association avec RAMACE[®].

Monothérapie

Chez les patients qui ne prennent pas de diurétique, on recommande de commencer le traitement par RAMACE[®] à raison de 2,5 mg, une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les changements de la tension artérielle obtenus, généralement à intervalles d'au moins deux semaines. La plage posologique habituelle se situe entre 2,5 et 10 mg, une fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg.

Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration du médicament afin de déterminer si la tension artérielle est maîtrisée de façon satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager l'administration de la même dose quotidienne totale, répartie en deux prises égales, ou une augmentation de la dose. Si l'administration de RAMACE[®] en

monothérapie ne suffit pas à maîtriser la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique au traitement. Il se peut qu'il soit ensuite possible de diminuer la dose de RAMACE[®].

Traitement diurétique concomitant

Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ de RAMACE[®] et elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique concomitant. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par RAMACE[®] afin de diminuer le risque d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg de RAMACE[®] et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée. La posologie de RAMACE[®] doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73m² (créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg de RAMACE[®], une fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73 m²), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 2,5 mg de RAMACE[®].

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Il faut individualiser la posologie de RAMACE[®] (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg de RAMACE[®], 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale de RAMACE[®] ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour.

Après avoir administré la première dose de RAMACE[®], on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE -- hypotension).

Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE - hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose de RAMACE[®], lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose de RAMACE[®], après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section la section PRÉCAUTIONS -- interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg de RAMACE[®].

Utilisation en présence d'une dysfonction rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg de RAMACE[®], une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg de RAMACE[®], 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance.

Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE -- pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS -- en présence d'une dysfonction rénale).

Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique

Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (Voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – en présence d'une dysfonction hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de RAMACE[®], 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

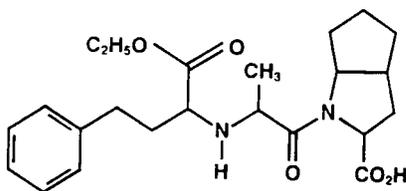
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : Ramipril
 Nom chimique : 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-
 (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-acide carboxylique

Formule empirique : $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Formule développée :



Poids moléculaire : 416,52

Description : Poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C. Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

II. FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les comprimés de RAMACE® (ramipril) dosés à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif.

Composition qualitative des comprimés de RAMACE®, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, hydroxypropylméthylcellulose, amidon prégélifié, cellulose microcristalline et fumarate de stéaryle sodique.

L'oxyde de fer jaune est utilisé comme colorant dans les comprimés dosés à 2,5 mg.

L'oxyde de fer rouge est utilisé comme colorant dans les comprimés dosés à 5 mg.

b) **Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit**

Conserver RAMACE® (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante située entre 15 et 30 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant.

c) **Présentation**

RAMACE[®] (ramipril) est offert dans les teneurs suivantes :

- | | |
|---------|--|
| 1,25 mg | Comprimé rainuré oblong, blanc ou blanchâtre. Ce comprimé ne doit pas être fractionné.
Inscription sur la partie supérieure : « 1.25 » et « Hoechst »
Inscription sur la partie inférieure : « HMN » et « 1.25 » |
| 2,5 mg | Comprimé rainuré oblong, jaune ou jaunâtre
Inscription sur la partie supérieure : « 2.5 » et logo de Hoechst
Inscription sur la partie inférieure : « HMR » et « 2.5 » |
| 5,0 mg | Comprimé rainuré oblong, de couleur rouge
Inscription sur la partie supérieure : « 5 » et « Hoechst »
Inscription sur la partie inférieure : « 5 » et « HMP » |
| 10,0 mg | Comprimé rainuré oblong, blanc ou blanchâtre
Inscription sur la partie supérieure : « HMO/HMO »
Aucune inscription sur la partie inférieure |

Les comprimés RAMACE[®] dosés à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnés en boîtes de 28 comprimés (2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés chacune).

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS

Patients souffrant d'hypertension essentielle

Qu'est-ce que l'hypertension?

Le terme médical «hypertension» est utilisé pour désigner la «haute pression» (les termes «hypertension artérielle», «pression» ou «tension artérielle élevée» sont aussi des synonymes). Lorsque le sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression sur la paroi de ces vaisseaux tout comme l'eau pousse sur les parois d'un tuyau d'arrosage. La tension artérielle correspond à cette pression. Lorsque la tension artérielle est élevée (comme c'est le cas pour la pression de l'eau dans le tuyau d'arrosage lorsque son bec est partiellement fermé), elle peut entraîner des lésions au cœur et aux vaisseaux sanguins.

Même si vous n'éprouvez aucun symptôme pendant des années, l'hypertension peut causer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une affection rénale et d'autres affections graves.

Quelles sont les causes de l'hypertension?

Dans la plupart des cas, on ne connaît pas la cause exacte de l'hypertension. Toutefois, nous savons que plusieurs facteurs favorisent l'apparition de la maladie.

Antécédents familiaux : Comme d'autres maladies, l'hypertension peut-être héréditaire. Si vos parents font de l'hypertension, le risque que vous souffriez aussi de la maladie est plus grand.

Âge : Le risque de souffrir d'hypertension augmente avec l'âge.

Race : En Amérique du Nord, l'hypertension est plus fréquente chez les personnes de race noire que chez celles de race blanche.

Diabète : Le risque de souffrir d'hypertension est plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Poids : Les personnes obèses sont davantage prédisposées à l'hypertension.

Alcool : Une forte consommation d'alcool augmente le risque d'hypertension de même que le risque d'accident vasculaire cérébral et d'affection rénale.

Vie sédentaire : Le manque d'activité physique peut favoriser l'apparition de l'hypertension.

Tabac : Bien que le tabagisme ne soit pas une cause directe d'hypertension, votre tension artérielle augmente de façon temporaire chaque fois que vous fumez une cigarette. Le tabagisme accroît aussi le risque de maladie du cœur chez les personnes dont la tension artérielle est élevée.

Comment maîtriser votre tension artérielle

Votre médecin vous a prescrit RAMACE[®], un médicament qui aide à maîtriser votre tension artérielle. RAMACE[®] dilate les vaisseaux sanguins pour réduire la tension artérielle, tout comme la pression diminue dans le tuyau d'arrosage lorsqu'on ouvre son bec. On ne peut cependant guérir cette maladie.

En effet, il faut plus qu'un simple médicament pour abaisser la tension artérielle. Discutez avec votre médecin des facteurs de risque inhérents à votre mode de vie. Vous aurez peut-être à modifier certaines de vos habitudes quotidiennes pour garder votre tension artérielle basse.

Faites régulièrement de l'exercice. Vous pourrez maîtriser votre poids plus facilement, vous aurez plus d'énergie, et c'est aussi une bonne façon de gérer le stress. Si vous ne faites pas régulièrement de l'exercice, assurez-vous de discuter d'un programme de conditionnement physique avec votre médecin.

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, sans symptôme. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez, vous pouvez connaître des complications graves de la maladie. Vous devez donc continuer à prendre votre médicament régulièrement, tel que prescrit par votre médecin.

Patients venant de subir une crise cardiaque

Votre médecin vous a prescrit RAMACE[®] dans le but de réduire l'effort que doit fournir votre cœur pour pomper le sang, afin de compenser la perte de puissance que votre cœur peut avoir subi à cause de la crise cardiaque.

Il a été démontré que RAMACE[®] améliore le taux de survie et réduit les hospitalisations chez les patients se rétablissant d'une crise cardiaque récente.

Si vous faites de l'insuffisance cardiaque après une crise cardiaque, vous devrez peut-être diminuer vos activités physiques. Avant de faire de l'exercice, parlez-en à votre médecin.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui commencent un traitement après une crise cardiaque doivent généralement prendre RAMACE[®] deux fois par jour, le matin et le soir. Prenez votre médicament tel que prescrit par votre médecin.

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

Votre médecin vous a prescrit RAMACE[®] parce que :

- ◆ vous avez une coronaropathie (vous souffrez de douleurs thoraciques ou d'angine, ou vous avez subi une crise cardiaque par le passé);
- ◆ vous avez eu un accident vasculaire cérébral;
- ◆ vous avez une maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation sanguine).
- ◆ vous avez un diabète sucré accompagné d'au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une microalbuminurie documentée.

RAMACE[®] peut réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou de décès causé par une maladie du cœur chez certains patients qui ont un problème cardiaque ou une mauvaise circulation sanguine. Prenez votre médicament tel que prescrit par votre médecin.

EN GÉNÉRAL

Quand prendre votre médicament

Il est important de le prendre chaque jour à la même heure, tel que prescrit par votre médecin.

Vous avez oublié une dose?

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé de RAMACE[®], prenez-la aussitôt que vous le pouvez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et attendez simplement l'heure prévue pour votre prochaine dose. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Comment modifier votre mode de vie

Votre «mode de vie» est un élément de votre traitement aussi important que votre médicament. En collaborant avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de complications et ainsi conserver le mode de vie auquel vous êtes habitué.

Alcool : éviter les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut en effet altérer votre tension artérielle et augmenter les risques d'étourdissement et d'évanouissement.

Alimentation : De façon générale, évitez les aliments gras et ceux à teneur élevée en sel ou en cholestérol.

Tabac : Arrêtez de fumer.

Effets indésirables (effets secondaires)

En plus de leurs effets bienfaits, tous les médicaments, y compris RAMACE[®], peuvent causer des effets indésirables. Ces derniers comprennent les maux de tête, les étourdissements, la fatigue, les nausées et la toux. Ces effets indésirables peuvent disparaître quand votre organisme se sera habitué au médicament. S'ils persistent, parlez-en à votre médecin. Il faudra peut-être diminuer la dose de votre médicament ou changer de médicament.

Lorsque vous aurez pris votre première dose de ce médicament, vous aurez peut-être des étourdissements ou une «sensation de tête légère». Assurez-vous de connaître vos réactions à ce médicament avant de conduire, de faire fonctionner des machines ou de faire quoi que ce soit qui demande de la vigilance.

En cas de transpiration, de diarrhée ou de vomissements excessifs, il est possible que vous perdiez beaucoup d'eau et que votre tension artérielle devienne trop basse. Consultez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une de ces situations.

L'œdème de Quincke est un effet indésirable rare, mais potentiellement plus grave, qui se caractérise par l'enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, des yeux et de la gorge ou par de la difficulté à avaler ou à respirer. **Si vous notez de l'enflure ou une douleur dans ces régions, informez-en votre médecin sans tarder. Vous devez également communiquer avec lui si vous souffrez de fièvre, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons inexplicables.**

Mises en garde et précautions importantes

RAMACE[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez RAMACE[®], cessez de prendre votre médicament et communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin.

Tenez votre médecin au courant

Avant de prendre RAMACE[®], il est important d'informer votre médecin sur les points suivants :

- Prenez-vous présentement d'autres médicaments, que ce soit sur ordonnance ou en vente libre? Ce renseignement est particulièrement important si vous prenez des diurétiques (médicaments pour vous aider à uriner) ou tout autre type de médicament pour faire baisser la tension artérielle dont l'effet peut s'ajouter à celui de RAMACE[®]. Vous ne devez prendre aucun substitut de sel, supplément potassique ou médicament contenant du potassium sans demander l'avis de votre médecin.

- Souffrez-vous d'autres maladies que l'hypertension? En effet, la présence d'autres problèmes de santé peut modifier la façon d'utiliser RAMACE[®]. Assurez-vous de parler à votre médecin de tout autre problème de santé, en particulier si vous souffrez de diabète, d'une maladie du foie, des reins, du cœur ou des vaisseaux sanguins.

Si vous êtes traité pour d'autres maladies par d'autres médecins, informez-les tous des médicaments que vous prenez. Certains médicaments peuvent avoir un effet négatif sur RAMACE[®], ou RAMACE[®] peut avoir un effet négatif sur les autres médicaments. Si vous devez subir une chirurgie, même dentaire, informez le dentiste ou le médecin que vous prenez ce médicament.

- **Vous êtes enceinte, vous avez l'intention de le devenir, ou vous allaitez.**
La prise de RAMACE[®] pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé et même causer sa mort. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte. Si vous le devenez pendant que vous prenez RAMACE[®], vous devez cesser de prendre votre médicament et en aviser votre médecin le plus rapidement possible. Il se peut que RAMACE[®] passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter si vous prenez RAMACE[®].
- Est-il possible que vous soyez allergique à RAMACE[®] (ramipril) ou à un de ses ingrédients non médicinaux : hydroxypropylméthylcellulose, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge?

Après avoir commencé à prendre RAMACE[®], il est important de prévenir votre médecin sans tarder si vous éprouvez un symptôme inexplicé, comme la fièvre, les éruptions cutanées, les démangeaisons, tout signe d'infection, des symptômes qui ressemblent à ceux d'une grippe ou d'une infection virale, la toux, le mal de gorge, les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la tristesse ou une jaunisse.

Conservez ce médicament dans son contenant d'origine à une température ambiante située entre 15 et 30 °C et seulement jusqu'à la date inscrite sur le contenant. Tenir ce médicament hors de la portée des enfants.

N'oubliez pas

Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin. Tous les médicaments peuvent avoir des effets bénéfiques et nocifs, et tout dépend de la personne et de son état de santé. Cette notice vous indique certains cas où il faut appeler votre médecin. Toutefois, d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. De toute façon, rien ne devrait vous arrêter si vous sentez le besoin d'appeler votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet de RAMACE[®].

PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action

Étude	Espèce	N ^{bre} par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Inhibition de l'effet hypertensif de l'angiotensine I après l'administration de ramipril par voie orale	Rat Chien	n=6 n=3	orale orale	0,1 0,3 1,0 mg/kg	On a observé une inhibition proportionnelle à la dose qui a duré plus de 6 heures.
Effet du prétraitement par le ramipril sur les changements de la T.A. induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II, et de sympathomimétiques	Rat	n=5 ou n=6	orale	1,0 mg/kg	Les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte sont inhibés, alors que les effets de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe ne sont pas altérés par le ramipril
Effet du ramipril sur des chiens présentant un déficit sodique (provoqué par l'administration de furosémide)	Chien	n=6	orale	10 mg/kg	L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le ramipril est accrue par le furosémide; le ramipril n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque
Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA par le ramipril	Poumon de lapin		<i>in vitro</i>		IC ₅₀ = 26 ± 8 nmol/L
Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance du système vasculaire rénal et la tension artérielle	Rat	n=5	intra-artérielle	0,1 mg/kg	Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance du système vasculaire rénal plus importantes que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; le captopril a entraîné une diminution de la T.A. générale, mais pas le ramipril.

Effets sur la tension artérielle

Modèle de l'hypertension	Espèce	N ^{bre} par groupe	Voie d'administration	Dose	Durée du traitement	Résultats
Rats spontanément Hypertendus	Rat	n=5	orale	1 mg/kg 0,01, 0,1, 1 et 10 mg/kg/jour	aiguë 5 semaines	Baisses significatives de la T.A. (toutes doses confondues) qui ont persisté durant 2 semaines (administration prolongée) et 72 h (administration à court terme)
Hypertension périnéphrétique rénale (pas d'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique)	Chien	n=5	orale	10 mg/kg 1mg/kg/jour	aiguë 5 jours	Diminution significative de la tension artérielle générale
Hypertension provoquée par installation d'une pince sur l'un des deux reins (2 reins, 1 pince)	Rat	n=8	orale	1,10 mg/kg	aiguë	Retour à la normale des chiffres tensionnels
Libération d'un pédicule rénal obstrué	Rat	n=6	orale	0,1 mg/kg	aiguë	Aucune hypertension

Pharmacocinétique et biodisponibilité

Paramètre de l'étude (après Administration de ramipril par voie orale)	Résultats		
	Rat (2 mg/kg)	Chien (2 mg/kg)	Humain (10 mg)
Absorption gastro-intestinale de ramipril marqué au ¹⁴ C	56 %	43 %	56 %
Concentrations sanguines maximales de radioactivité	0,5 h	0,5 à 1 h	0,3 h
t _{1/2} plasmatique de radioactivité	0,6 h	1,0 et 3,8 h (diphasique)	0,5 et 2,9 h (diphasique)
Distribution de la radioactivité	Forte concentration dans le foie, les reins et surtout les poumons. Concentration totale pour le fœtus : 0,05 % dans le lait maternel : 0,25%	-	-
Liaison aux protéines sériques (plage de concentrations de 0,01 à 10 µg/mL)	ramipril : - ramiprilate : 41 %	ramipril : 72 % ramiprilate : 47 %	ramipril : 73 % ramiprilate : 56 %
Métabolisme	Ramipril métabolisé en ramiprilate	Ramipril métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives	
Excrétion de la radioactivité	urine : 26 % fèces : 71 % t _{1/2} (les deux) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	urine : 15 % t _{1/2} : 9,3 h fèces : 79 % t _{1/2} : 8 h	urine : 56 % t _{1/2} : 7,2 et 127 h fèces : 40 % t _{1/2} : 11 et 110 h

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau ci-dessous présente par espèce les LD₅₀ obtenues en administrant du ramipril par voies orale et intraveineuse.

Tableau 1 - Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	LD ₅₀
Orale	Souris	Mâle	10 933 mg/kg
		Femelle	10 048 mg/kg
	Rat	Mâle	> 10 000 mg/kg
		Femelle	> 10 000 mg/kg
	Chien	Mâle	> 1 000 mg/kg
	Intraveineuse	Souris	Mâle
Femelle			1 158 mg/kg
Rat		Mâle	688 mg/kg
		Femelle	609 mg/kg

On a observé, chez les souris, les symptômes suivants : diminution de l'activité spontanée, accroupissement, hypothermie, dyspnée et convulsions cloniques; on a également signalé des morts qui sont survenues dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse d'une part et dans les 24 heures suivant son administration orale d'autre part. Chez les survivants, les symptômes ont disparus de 1 à 5 jours après l'administration du produit; les autopsies n'ont révélé aucune anomalie chez les animaux ayant survécu au traitement. Chez les rats, on a noté une diminution de l'activité spontanée lors de l'administration par voie orale, tandis qu'après l'administration intraveineuse, des signes semblables à ceux survenus chez les souris sont apparus; la toxicité létale s'est manifestée par des convulsions cloniques (administration intraveineuse).

Tableau 2 - Toxicité chronique

Espèce	Durée du traitement	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Souris	28 jours 90 jours	2 M, 2 F 3 M, 3 F	Orale	1 000	Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du taux de réticulocytes et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
Rat	30 jours	10 et 15 M 10 et 15 F	Orale	2,5, 80 2 500	Toutes les doses : baisse du poids corporel, diminution du poids du foie, augmentation du poids des reins. 80 et 2 500 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur. 2 500 mg/kg/jour : diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration de bilirubine; augmentation de l'azote uréique du sang (BUN).
Rat	3 mois	10 et 15 M 10 et 15 F	Orale	2,5, 80, 500	Toutes les doses : diminution des concentrations de chlorure et d'ASAT, augmentation de la concentration de phosphore et de l'azote uréique du sang (BUN). 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur, du foie et de la prostate, augmentation du poids des reins, atrophie de certains segments des tubules rénaux et augmentation de la créatinine sérique. 500 mg/kg/jour : diminution du poids corporel et du poids du cœur, augmentation du poids des reins et des surrénales. Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et augmentation de la concentration de bilirubine. Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique.
Rat	3 mois	10 M 10 F	Orale	500, 1/3 solution de Ringer à boire	Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux.

Tableau 2 - Toxicité chronique

Espèce	Durée du traitement	N ^{bro} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Rat	6 mois	10 et 20 M 10 et 20 F	Orale	0,1, 0,25, 3,2, 40, 500	Toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. 40 et 500 mg/kg/jour : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). Atrophie du tube contourné distal, formation de coussinets fibro-musculaires de nature non évolutive dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac.
Rat	6 mois	20 M 20 F	Orale	3,2, 40, 500, 1/3 solution de Ringer à boire	Toutes les doses : formation de coussinets fibro-musculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse du fond de l'estomac.
Rat	18 mois	20 et 25 M 20 et 25 F	Orale	0,25, 3,2 40, 500	De 3,2 à 500 mg/kg/jour : coussinets fibro-musculaires dans la muqueuse du fond de l'estomac, atrophie localisée du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. 40 et 500 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, présence de cellules de l'épithélium urinaires, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des surrénales.
Chien	30 jours	2 M, 2 F	Orale	3,2, 32	Aucun signe de pathologie.
Chien	3 mois	3 et 4 M 3 et 4 F	Orale	3,2, 32, 320	320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	6 mois	6 M, 6 F	Orale	3,2, 32, 320	32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie juxtaglomérulaire.

Tableau 2 - Toxicité chronique

Espèce	Durée du traitement	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Chien	12 mois	6 M, 6 F	Orale	2,5, 25, 250	Toutes doses : diminution du poids corporel. 25 et 250 mg/kg/jour : anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation des dépôts d'hémosidérine dans le foie et la rate, hyperplasie juxtaglomérulaire. 250 mg/kg/jour : augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique.
Singe	6 mois	4 et 5 M 4 et 5 F	Orale	0,5,16, 500	16 et 500 mg/kg/jour : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie juxtaglomérulaire et diminution du poids corporel. 500 mg/kg/jour : diarrhée, anémie, élévation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales urinaires.
Singe	6 mois	5 M 5 F	Orale	2, 8	Aucun signe de pathologie.

Tableau 3 - Reproduction et tératologie

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat (Wistar)	32 M 32 F	5, 50, 500	M : 60 jours avant l'accouplement F : du 14 ^e jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation	50 et 500 mg/kg/jour : élargissement du bassinnet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinnet du rein chez les nouveau-nés. 500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20 F	10, 100, 1 000	Du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation	1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez un petit; difformité de l'omoplate droite chez un petit. Aucun effet tératogène.
Rat (Wistar)	20 et 30 F	0,32, 1,25, 5, 10, 100, 1 000	Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	100 et 1000 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21 ^e jour, élargissement du bassinnet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague-Dawley)	20 F	100	Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation	Chez les petits : élargissement du bassinnet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.
Lapin (himalayen)	15 F	0,4, 1, 2,5	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	0,4 mg/kg/jour : un avortement, une hernie diaphragmatique chez un fœtus. 1 mg/kg/jour : un avortement, une mise bas prématurée, mort de deux animaux, aucun gain pondéral chez les animaux. Un fœtus mort avec possibilité d'hydrocéphalie. 2,5 mg/kg/jour : mort de deux animaux, aucun gain pondéral chez les animaux, hernie diaphragmatique chez un fœtus, aplasie de la première cervicale et aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire de côtes chez un fœtus.
Macaque (cynomolgus)	4 et 13 F	5, 50, 500	Du 20 ^e au 25 ^e jour de la gestation	Toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/jour : deux avortements, sept diarrhées, deux vomissements, dix pertes de poids. 50 mg/kg/jour : mort de un animal, trois avortements, sept diarrhées, deux vomissements, dix pertes de poids. 500 mg/kg/jour : mort de trois animaux, un avortement, quatre pertes de poids, quatre vomissements, quatre diarrhées.

Pouvoir mutagène

Le ramipril ne s'est pas révélé mutagène lors du test microbien de mutagénicité de Ames, du test HGPRT dans les cellules V79, du test du micronoyau chez la souris et du test de synthèse d'ADN asynchrone (UDS) sur les cellules humaines A549.

Pouvoir carcinogène

Il n'y a eu aucun signe d'effet carcinogène lorsque le ramipril a été administré durant 104 semaines à des souris NMRI à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et à des rats Wistar à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Benetos, A., D. Vasmant, P. Thiéry *et coll.* «Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S153 à S156.

Burris, J.F. «The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S131 à S133.

Carré, A., D. Vasmant, J. Elmalem *et coll.* «Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S141 à S143.

Hall, A.S., C. Winter, S.M. Bogle, A.F. Mackintosh, G.D. Murray, S.G. Ball au nom du groupe de chercheurs de l'étude AIRE : «The Acute Ramipril Efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization and outcome definitions.» *J Cardiovasc Pharmacol*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S105 à S109.

Heidbreder, K., K.-L. Froer, B. Bauer *et coll.* «Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S169 à S173.

Hosie, J. et P. Meredith. «The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S125 à S127.

Lenox-Smith, A.J., R.B. Street, F.D. Kendall. «Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S150 à S152.

Manhem, P.J.O., S.G. Ball, J.J. Morton, G.D. Murray, B.J. Leckie, R. Fraser, J.I.S. Robertson. «A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man.» *Br J Clin. Pharmacol*, n° 20, 1985, p. 27 à 35.

McCarron, D. et les chercheurs du Ramipril Multicenter Study Group. «24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects», *Clin Cardiol*, n° 14, 1991, p. 737 à 742.

Mills, T.P. «Ramipril: A review of the new ACE inhibitor» *J of the Arkansas Medical Society*, février 1992, vol. 88, n° 9, p. 437 à 440.

Reinich, W., H.M. Hoffmann, W. Hoffmann. «Treatment of hypertension with the new ACE-inhibitor Ramipril.» (Traduction) *Therapiewoche Österreich*, n° 7, 1992, p. 112 à 119.

Rosenthal, J., G. Buehler, W. Koenig, *et coll.* «Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S122 à S124.

Saalbach, R., G. Wochnik, H. Mauersberger, *et coll.* «Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S134 à S136.

Schnaper, H.W. «Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, S128 à S130.

Schreiner, M., B. Berendes, M. Verho, *et coll.* «Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S137 à S140.

Vasmant, D., P. Lendresse, J.-C. Lemarie, *et coll.* «Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S144 à S146.

Vierhapper, H., U. Witte, W. Waldhausl. «Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498», *J Hypertens*, n° 4, 1986, p. 9 à 11.

Les chercheurs de l'étude Acute Ramipril Efficacy (AIRE). «Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarctus with clinical evidence of heart failure.» *Lancet*, n° 342, 1993, p. 821-828.

Les chercheurs de l'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). «Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-risk Patients.» *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.