

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} RAMIPRIL-HCTZ
(Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés dosés à
5 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide
10 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide
10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide

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

Pro Doc Ltée
2925 boulevard Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9

Date de préparation :
6 novembre 2013

Numéro de contrôle : 169338

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE.....	42
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	48

Pr RAMIPRIL-HCTZ
(ramipril/hydrochlorothiazide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés / - 5 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide - 10 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide - 10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide	<i>Lactose Monohydrate</i> <i>Voir la section Forme posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié.

RAMIPRIL-HCTZ ne doit pas être prescrit comme traitement initial (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients qui amorcent simultanément un traitement par le ramipril et un diurétique risquent de subir une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi de RAMIPRIL-HCTZ peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels.

Il faut tenir compte du risque d'un oedème de Quincke lors de l'emploi de RAMIPRIL-HCTZ (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, OEdème de Quincke).

Personnes âgées

L'expérience clinique sur l'administration de RAMIPRIL-HCTZ aux personnes âgées (> 65 ans) est limitée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de RAMIPRIL-HCTZ chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué :

- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Étant donné que le ramipril, un inhibiteur de l'ECA, entre dans sa composition, RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué :

- chez les patients qui ont des antécédents d'oedème de Quincke (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, OEdème de Quincke);
- chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes/Femmes qui allaitent).

Étant donné que l'hydrochlorothiazide entre dans sa composition, RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une anurie ou qui sont hypersensibles aux autres médicaments dérivés du sulfamide (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes Mise en garde et Précaution

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 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) le plus tôt possible.

Généralités

OEdème de Quincke

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

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème laryngé, risque de se produire en particulier après la prise de la première dose de ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). On doit donc en informer les patients et leur dire de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évocateur d'un œdème de Quincke comme l'enflure du visage, des membres, des lèvres, de la langue, des yeux, ou de la difficulté à avaler ou à respirer. Les patients doivent immédiatement cesser de prendre du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) et consulter leur médecin.

Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA (EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

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).

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement de ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Cet effet est probablement imputable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA qui entre dans la composition du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Appareil cardiovasculaire

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.

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du ramipril, 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, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) 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 ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). 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 hyperazotémie 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 ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). 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 ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

Le ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement. Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

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, tels 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 l'une de ces situations survenait.

Système sanguin

Neutropénie et 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 au ramipril (EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). 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 et/ou de troubles rénaux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance des paramètres sanguins).

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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Fonction hépatique/biliaire

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) 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 (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé lors de l'arrêt de l'administration du médicament.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexpliqué. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être liés à une éventuelle dysfonction hépatique. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les myalgies, 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, l'ictère, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexpliqué apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Si un patient recevant ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) présente des symptômes inexpliqués, 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 ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) devrait être envisagé.

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique progressive, étant donné que des changements mineurs de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent accélérer le coma hépatique. Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi de ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA

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'oedème 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.

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) avec du sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque séance d'aphérese a permis d'éviter la survenue de ces réactions.

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.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Une exacerbation ou un déclenchement d'un lupus érythémateux disséminé ont également été rapportés chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent causer des déséquilibres hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent produire une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hypoparathyroïdie jusqu'alors inapparente. Il faut cesser l'administration du diurétique thiazidique avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner de hausses de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie.

Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline ou des antidiabétiques oraux. Un diabète sucré peut se déclarer au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients diabétiques peut accentuer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

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 l'inhibiteur de l'ECA ramipril.

Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique).

On doit avertir les patients de ne prendre aucun substitut de sel renfermant du potassium sans avoir consulté préalablement leur médecin.

Considérations périopératoires

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, le ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Les patients devant subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent mentionner à leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Fonction 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 hyperazotémie 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 ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés).

Le ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) 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 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance de la fonction rénale).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux patients dont la fonction rénale est altérée et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/min (c.-à-d. insuffisance rénale modérée ou grave).

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, ce médicament peut produire un effet cumulatif. Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement, il faut cesser le traitement par le diurétique.

Populations particulières

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité foetales et néonatales. On a signalé plusieurs douzaines de cas dans la documentation scientifique à l'échelle mondiale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés).

Dans de rares cas (probablement moins de 1 grossesse sur 1000) où il n'y a pas de solution de rechange à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, les mères doivent être informées des risques possibles pour le fœtus. Il faut faire une série d'échographies afin d'évaluer le développement et l'état de santé du fœtus ainsi que le volume de liquide amniotique.

En présence d'oligohydramnios, on doit interrompre le traitement par ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) à moins qu'il ne soit considéré comme essentiel à la survie de la mère. Il peut être utile de faire un examen de réactivité foetale (ERF) ou d'établir un profil biophysique, selon le stade de la grossesse. Si des inquiétudes persistent au sujet de l'état de santé du fœtus, on doit envisager une épreuve à l'ocytocine. Cependant, les patientes et les médecins doivent être conscients qu'au moment où l'oligohydramnios se manifeste, il est possible que le fœtus ait déjà subi des lésions irréversibles.

Les nourrissons qui ont été 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. 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 que nous avons de ces méthodes ne nous 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.

Puisque l'emploi du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) durant la grossesse peut entraîner des lésions et même la mort du fœtus, il est important de dire aux patientes d'informer leur médecin le plus rapidement possible si elles tombent enceintes.

Données chez l'humain : On ne sait pas si une exposition limitée au premier trimestre de la grossesse peut avoir un effet nocif sur le fœtus. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les

deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions foetales 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 et une persistance du canal artériel, mais on ne peut déterminer avec certitude si ces événements sont attribuables à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA.

Données chez l'animal : 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 maximale chez l'humain) et de 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 lapines gravides, on a rapporté de la mortalité (doses élevée et moyenne) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques gravides, de la mortalité (doses élevée et moyenne), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

Femmes qui allaitent

On a pu observer, lors de l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de ramipril, la présence dans le lait maternel de quantités non décelables, au seuil de détection fixé, de ramipril et de ses métabolites. Toutefois, comme il est possible que l'administration de doses multiples produise de faibles concentrations de médicament dans le lait maternel, ce qu'on ne peut prévoir à partir d'essais portant sur une dose unique, et comme on sait que les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel, le ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes qui allaitent).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) chez les enfants n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées

Comme la réserve cardiaque des personnes âgées est diminuée, il faut s'attendre à une plus grande sensibilité chez ces patients (> 65 ans).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie attribuable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA entrant dans la composition du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose).

Surveillance du métabolisme

Une surveillance appropriée des électrolytes et de la glycémie est requise.

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'emploi de ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent avec ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) étaient la céphalée (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélée l'effet indésirable grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques réunis (0,2 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus à une fréquence = 1 % chez les patients prenant du ramipril et de l'HCT au cours des essais cliniques				
Effets indésirables	Ramipril + HCT* n = 967 (%)	Ramipril n = 1058 (%)	HCT n = 515 (%)	Placebo n = 44 (%)
Céphalées	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Néuralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Toux accrue	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

* Patients prenant ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés) ou du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

Effets indésirables survenus à une fréquence < 1% au cours des essais cliniques

Organisme entier : réactions allergiques, fièvre et choc.

Appareil cardiovasculaire : angine de poitrine, hypotension, palpitations, hypotension orthostatique, syncope et tachycardie.

Appareil digestif : constipation, gastro-entérite, douleurs gastro-intestinales et nausées.

Métabolisme et nutrition : soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et oedème périphérique.

Appareil locomoteur : arthralgie et myalgie.

Système nerveux : anxiété, apathie, dépression, sécheresse de la bouche, bouffées vasomotrices, nervosité, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, transpiration et tremblements.

Appareil respiratoire : dyspnée et sinusite.

Peau et annexes : alopécie, oedème de Quincke, éruptions maculopapulaires, prurit, psoriasis et éruptions cutanées.

Organes des sens : conjonctivite, perte de la sensibilité gustative et acouphènes.

Appareil génito-urinaire: impuissance, insuffisance rénale et altération de la fonction rénale.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Hydrochlorothiazide

Épreuves de la fonction rénale : élévations des taux sériques d'acide urique.

Cholestérol : augmentation de la cholestérolémie et de la triglycémie.

Glucose : diminution de la tolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré, cela peut entraîner une perte de l'équilibre métabolique.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Appareil cardiovasculaire : tachycardie, palpitations, troubles orthostatiques, hypotension, asthénie, angine de poitrine, arythmie cardiaque, syncope, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et oedème périphérique.

Système nerveux central : céphalées, troubles de l'équilibre, faiblesse et sensations de tête légère, étourdissements, acouphènes, paresthésie, nervosité, humeur dépressive, tremblements, agitation, confusion, sensation d'anxiété, impuissance érectile transitoire, transpiration et somnolence.

Peau : réactions cutanées ou muqueuses (se manifestant par des éruptions, du prurit ou de l'urticaire), éruption maculopapulaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson,

nécrolyse épidermique toxique, alopecie ou photosensibilité, pemphigus, exacerbation du psoriasis, exanthème et énanthème psoriasiforme ou pemphigoïde, ou onycholyse.

Système endocrinien et métabolisme : diminution des taux sériques de sodium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, apparition ou aggravation d'une alcalose métabolique, augmentation du taux sérique de potassium causée par le ramipril et diminution du taux de potassium causée par l'hydrochlorothiazide. Signes généraux de perturbation de l'équilibre électrolytique : céphalées, somnolence, confusion et crampes musculaires. Augmentation de l'excrétion des liquides.

Appareil digestif : vascularite, nausées, élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine, ictère cholestatique, sécheresse de la bouche, glossite, réactions inflammatoires de la bouche et du tube digestif, malaises abdominaux, douleurs gastriques (y compris les douleurs évoquant une gastrite), troubles digestifs, altérations de l'odorat et du goût, constipation, diarrhée, vomissements, élévations des taux des enzymes pancréatiques, pancréatite, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Appareil génito-urinaire : élévation des taux d'urée et de créatinine sériques et altération de la fonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une néphrite interstitielle et d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie), baisse de la libido et impuissance érectile transitoire.

Système sanguin : les réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus probables chez les insuffisants rénaux et chez les personnes qui ont une maladie du collagène concomitante (p. ex., lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), ou encore, chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant modifier le profil sanguin (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Anémie hémolytique, diminution de la numération leucocytaire ou plaquettaire, agranulocytose, pancytopenie et dépression de la moelle osseuse.

Système immunitaire : la fièvre, l'éosinophilie, l'oedème de Quincke et les autres réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes non reliées pharmacologiquement au ramipril ou à l'un des autres ingrédients sont rares (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. Le risque et la gravité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes sont augmentés en présence d'une inhibition de l'ECA.

Appareil locomoteur : myalgie, arthralgie et crampes musculaires.

Appareil respiratoire : toux sèche (non productive) accompagnée de picotements, congestion nasale, sinusite, bronchite, bronchospasme et dyspnée.

Organes des sens : troubles visuels et troubles de l'audition.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotensifs	Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. Il faut 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 PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Agents augmentant la concentration de potassium sérique	EC	Élévation du potassium sérique	Étant donné que le ramipril 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 objectivée; 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 également « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).
Agents provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertensifs	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertensif du ramipril.
Lithium	EC	Augmentation de la concentration sérique de lithium et symptômes d'intoxication au 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 et des diurétiques thiazidiques pendant un traitement par le lithium. Si ces médicaments doivent être administrés ensemble, on recommande de couper de moitié (50 %) la dose de lithium et de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium, les électrolytes et l'apport de liquides. Ces médicaments doivent être administrés avec prudence et une surveillance fréquente des concentrations de lithium est recommandée. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques risque de majorer le risque d'intoxication au

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
			lithium.
Antiacides	EC	Pas d'effet	Lors d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, on a établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.
Digoxine	EC	<p>Pas de changement des concentrations sériques de ramipril, du ramiprilate, et de la digoxine avec l'emploi du ramipril</p> <p>La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine.</p>	<p>Lors d'un essai ouvert, 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.</p> <p>La portée clinique de la toxicité de la digoxine avec les diurétiques thiazidiques est importante. Il faut surveiller les électrolytes sériques et en particulier les concentrations de potassium et de magnésium et administrer au besoin des suppléments de potassium et/ou de magnésium.</p>
Warfarine		Pas d'altération de l'effet anticoagulant avec l'emploi du ramipril	L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.
Acénocoumarol	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril	Lors 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 (AINS)	EC	Risque accru d'altération de la fonction rénale et augmentation du taux de potassium sérique	L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique (voir également « Agents augmentant la concentration de potassium

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
		Atténuation possible des effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs	<p>sérique »).</p> <p>On doit éviter si possible l'emploi concomitant d'AINS avec ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient s'impose. On doit s'assurer que les effets diurétiques escomptés sont bien présents et augmenter la dose au besoin ou cesser l'administration de l'AINS. Une surveillance de la fonction rénale est également nécessaire.</p>
Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées)	EC	<p>Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA</p> <p>Réactions hyperglycémiques avec les diurétiques thiazidiques</p>	<p>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.</p> <p>Cette interaction risque d'avoir une portée clinique, bien que minime ou modérée. L'effet peut ne se manifester qu'après plusieurs jours ou mois de traitement. On doit procéder à une surveillance de la glycémie et des taux de potassium et administrer au besoin des suppléments de potassium et/ou ajuster la dose des antidiabétiques.</p>
Myorelaxants (de type curarisant)	T	Risque d'augmentation des effets des myorelaxants non dépolarisants par les diurétiques thiazidiques	<p>Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse aux myorelaxants curarisants non dépolarisants et entraîner une dépression respiratoire prolongée à ces médicaments. L'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques augmente la résistance à la dépolarisation par suite de l'hyperpolarisation de la plaque motrice, ce qui se traduit par un blocage neuromusculaire accru.</p> <p>Il faut surveiller les signes d'hypokaliémie induite par les dérivés thiazidiques et corriger la situation. S'il est impossible de corriger l'hypokaliémie avant que l'administration du myorelaxant n'ait lieu, il faut envisager de diminuer la dose de ce dernier.</p> <p>On ne connaît pas la portée clinique de cette interaction.</p>
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertensif	<p>Une diminution des effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques peut se produire. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinéphrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur.</p> <p>On ne connaît pas la portée clinique de cette interaction.</p>

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques, narcotiques	T	Hypotension orthostatique	Un risque d'hypotension orthostatique existe. L'alcool, les barbituriques et les narcotiques peuvent potentialiser les effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques. La consommation d'alcool est à éviter, en particulier au début du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Corticostéroïdes	T	Risque d'hypokaliémie La rétention hydrosodée induite par les corticostéroïdes peut s'opposer à la réponse antihypertensive aux diurétiques thiazidiques.	On doit surveiller les taux de potassium sérique et administrer du potassium au besoin. On doit aussi surveiller la tension artérielle et ajuster le traitement en conséquence.

Légende : T = théorique, EC = essai clinique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicament-aliment importante n'a été relevée avec le ramipril ou avec l'hydrochlorothiazide.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Exploration de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide favorise la réabsorption du calcium rénal et peut causer une hypercalcémie. Il faut donc en tenir compte quand on procède à une exploration de la fonction parathyroïdienne.

Effets du médicament sur le style de vie

On ne dispose d'aucune information à ce sujet.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée.
- RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé pour le traitement initial.
- La dose de RAMIPRIL-HCTZ doit être déterminée après ajustement individuel de chaque composant du médicament.
- Les patients en dialyse requièrent une attention spéciale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois que la dose de chaque composant a été ajustée correctement conformément à la description ci-dessous, RAMIPRIL-HCTZ peut être substitué aux médicaments individuels si l'association fixe permet d'assurer la dose et la fréquence requises (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose habituelle : 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 1 comprimé RAMIPRIL-HCTZ 2,5/12,5) par jour. En général, la dose quotidienne doit être prise le matin, en une seule dose.

Le médecin jugera de l'ajustement posologique requis en fonction de la gravité de l'hypertension et des autres facteurs de risque associés.

Dose quotidienne maximale : 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 4 comprimés RAMIPRIL-HCTZ 2,5/12,5 ou à 2 comprimés RAMIPRIL-HCTZ 5/25).

Posologie en présence d'une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle : la dose quotidienne maximale recommandée en présence d'une insuffisance rénale est de 5 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 2 comprimés RAMIPRIL-HCTZ 2,5/12,5 ou à 1 comprimé RAMIPRIL-HCTZ 5/25).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement attendre l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre 2 doses à la fois.

Administration

Les comprimés RAMIPRIL-HCTZ doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ ½ verre). Les comprimés ne doivent être ni croqués ni écrasés.

En général, on recommande de prendre la dose quotidienne en une seule prise le matin. La prise de nourriture ne devrait pas avoir d'effet sur RAMIPRIL-HCTZ.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez le centre antipoison de votre région
--

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (accompagnée d'une hypotension marquée, de déséquilibres électrolytiques, d'arythmies cardiaques, d'une altération de la conscience pouvant mener jusqu'au coma et aux convulsions cérébrales).

Traitement

On doit instaurer un traitement de soutien symptomatique. On peut envisager une détoxification primaire, par exemple, par l'administration d'adsorbants. En présence d'une hypotension, outre les mesures de remplissage vasculaire, on doit considérer l'administration d'agonistes α_1 -adrénergiques (p. ex., norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide).

On possède très peu d'expérience voire aucune quant à l'efficacité de mesures telles que la diurèse forcée, l'altération du pH urinaire, l'hémofiltration ou la dialyse, pour éliminer le ramipril ou le ramiprilate. Toutefois, si l'on envisage de procéder à une dialyse ou à une hémofiltration, on doit prendre en compte les risques de réactions anaphylactoïdes associés aux membranes à haute perméabilité (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA).

La dialyse a peu d'effet sur l'élimination des diurétiques thiazidiques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) (ramipril/hydrochlorothiazide) exercent des effets antihypertensifs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés en monothérapie ou en traitement d'association. Les effets antihypertensifs de ces deux médicaments sont complémentaires.

L'abaissement tensionnel produit par l'association des 2 composants est plus puissant que celui produit par l'un ou l'autre administré en monothérapie. On n'a pratiquement relevé aucun effet sur les taux sériques de potassium chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme).

Pharmacodynamie

Ramipril : L'administration de ramipril entraîne une diminution marquée de la résistance vasculaire périphérique. L'administration de ramipril à des patients souffrant d'hypertension artérielle entraîne une baisse de la tension artérielle, à la fois dans les positions couchée et debout, sans accélération compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertensif se manifeste entre 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique par voie orale, l'effet maximal étant atteint de 3 à 6 heures après l'administration. L'effet antihypertensif d'une dose unique persiste habituellement 24 heures.

L'interruption soudaine du ramipril ne cause pas de hausse rapide et excessive de la tension artérielle.

Hydrochlorothiazide : L'excrétion hydro-électrolytique commence environ 2 heures après l'administration du médicament pour atteindre son effet maximal entre 3 et 6 heures. Les effets durent de 6 à 12 heures.

Il faut plusieurs jours pour que les effets antihypertensifs se manifestent et il faut compter de 2 à 4 semaines pour atteindre l'effet thérapeutique optimal.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à la suite de l'administration de doses uniques de ramipril HCT à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, d'HCT à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + HCT à 25 mg dans l'étude HOE9829/1502

Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	ASC _T (ng*h/mL)	ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng*h/mL)
<u>Ramipril HCT comprimé 5/25mg</u>				
- ramipril	19,348 ± 37,7 (17,896)	0,50 ± 26,8	25,256 ± 63,3 (21,646)	---
- ramiprilate	6,576 ± 47,4 (6,061)	2,50 ± 33,3	---	119,102 ± 25,3 (116,192)
- HCT	140,95 ± 23,8 (137,08)	2,00 ± 44,2	993,53 ± 18,5 (980,65)	---
<u>Ramipril comprimé de 5mg</u>				
- ramipril	21,712 ± 42,2 (19,649)	0,50 ± 70,0	26,546 ± 70,9 (22,500)	---
- ramiprilate	6,588 ± 62,7 (5,703)	2,57 ± 51,3	---	116,693 ± 29,0 (110,362)
<u>HCT comprimé de 25mg</u>				
- HCT	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1048,70 ± 24,8 (1021,52)	---
<u>Ramipril comprimé de 5mg +HCT comprimé de 25 mg</u>				
- ramipril	21,035 ± 33,1 (19,896)	0,53 ± 35,3	25,317 ± 65,1 (22,024)	---
- ramiprilate	5,941 ± 51,6 (5,328)	3,00 ± 38,0	---	108,716 ± 21,1 (105,633)
- HCT	144,85 ± 30,3 (138,38)	2,00 ± 36,5	969,92 ± 21,5 (953,41)	---

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique importante entre le ramipril et l'hydrochlorothiazide administrés sous forme d'association fixe (comprimé de ramipril et d'hydrochlorothiazide 5 mg/25 mg d'Aventis Pharma Canada Inc.) à jeun, si l'on se fie aux paramètres (C_{max} et ASC) du ramipril et de l'hydrochlorothiazide.

Ramipril

Absorption : Après son administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et dans une proportion d'au moins 56 %, comme le montre la mesure du produit radiomarqué dans l'urine, qui constitue une des voies d'élimination. La prise de nourriture en même temps que le ramipril n'a pas d'effet important sur l'absorption de ce dernier.

Distribution : À la suite de la biotransformation et de l'activation du précurseur de médicament, la biodisponibilité du ramipril administré par voie orale est de 20 %

Après l'administration orale de 2,5 et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du ramiprilate est environ de 45 % par rapport à sa biodisponibilité après l'administration intraveineuse des mêmes doses.

Les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes dans l'heure qui suit son administration orale, tandis que celles du ramiprilate sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale du ramipril.

Le ramipril et le ramiprilate se lient aux protéines dans une proportion d'environ 73 % et 56 % respectivement.

Métabolisme : Le précurseur ramipril subit un premier passage hépatique essentiel à la formation de son seul métabolite actif, le ramiprilate (par hydrolyse, qui a principalement lieu dans le foie). En plus de cette biotransformation en ramiprilate, le ramipril est glucuronisé et transformé en ester de dicétopipérazine. Le ramiprilate est lui aussi glucuronisé et transformé en acide dicétopipérazinique.

Lorsque le ramipril est administré à fortes doses (10 mg), l'altération de la fonction hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ramipril.

Excrétion : Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale se retrouve dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est approximativement de 1 heure.

Le ramiprilate ou ses propres métabolites représentent environ 80 à 90 % des métabolites retrouvés dans l'urine et la bile. Le glucuronide de ramipril et l'ester de dicétopipérazine représentent entre 10 et 20 % de la quantité totale, tandis que le ramipril sous forme inchangée en représente environ 2 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie d'environ 3 heures. Elle est suivie d'une phase intermédiaire (demi-vie d'environ 15 heures) et d'une phase terminale dont les concentrations de ramiprilate sont très basses et la demi-vie d'environ 4 à 5 jours.

Malgré cette longue phase terminale, une dose quotidienne unique de 2,5 mg de ramipril ou plus donne des concentrations stables de ramiprilate à l'état d'équilibre après environ 4 jours. La demi-vie « utile », qui importe pour la posologie, est de 13 à 17 heures dans le cadre d'un schéma posologique à doses répétées.

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite en présence d'une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est reliée proportionnellement à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une concentration plasmatique de ramiprilate élevée, qui diminue plus lentement que chez les

personnes dont la fonction rénale est normale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Hydrochlorothiazide

Absorption : Environ 70 % de l'hydrochlorothiazide est absorbé à la suite de son administration orale; la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après sa prise par voie orale est d'environ 70 %.

Distribution : L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines dans une proportion d'environ 40 %.

Métabolisme : L'hydrochlorothiazide subit une biotransformation hépatique négligeable et on n'a pas démontré qu'il agissait comme inhibiteur ou inducteur des isoenzymes du CYP450.

Excrétion : L'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement (plus de 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après l'administration orale d'une dose unique, on retrouve 50 à 70 % de la dose dans l'urine en 24 heures.

La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. En présence d'une insuffisance rénale, l'excrétion est réduite et la demi-vie prolongée. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est en étroite corrélation avec la clairance de la créatinine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

On ne dispose pas de données sur le sujet.

Personnes âgées

Chez les sujets en bonne santé âgés de 65 à 76 ans, la pharmacocinétique du ramipril et du ramiprilate est similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes en bonne santé.

Sexe

On ne dispose pas de données sur le sujet.

Race

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA administrés en monothérapie est en moyenne moins prononcé chez les personnes de race noire (population sujette à une hypertension à rénine basse) que chez les autres.

Insuffisance cardiovasculaire

La clairance de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Femmes qui allaitent

L'hydrochlorothiazide est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Des études effectuées sur des animaux en lactation ont montré que le ramipril passe dans le lait (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

Insuffisance hépatique

On n'a pas relevé de changements importants de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide en présence d'une cirrhose hépatique.

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.

Le métabolisme hépatique ne joue pas de rôle important dans l'élimination de l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux personnes en cas de coma ou de pré-coma hépatiques. On doit l'administrer avec prudence chez les patients qui ont une maladie hépatique évolutive (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire).

Insuffisance rénale

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de ses métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale du ramiprilate est liée de façon proportionnelle à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale.

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 l'aire sous la courbe (ASC) 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 – Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

La clairance de l'hydrochlorothiazide est diminuée en cas d'une insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide doit être présent en quantité suffisante au site d'action, c'est-à-dire dans le tube rénal pour exercer ses effets thérapeutiques. Or, comme l'hydrochlorothiazide atteint ce site presque exclusivement par sécrétion tubulaire, par l'intermédiaire du co-transporteur des acides organiques, de plus fortes doses sont nécessaires en présence d'une insuffisance rénale modérée, puisque dans ce cas la sécrétion tubulaire est diminuée. Cependant, une fois que la créatinine a atteint un seuil inférieur de 30 à 50 mL/min, l'hydrochlorothiazide n'est plus efficace.

Polymorphisme génétique

On ne dispose pas de données sur le sujet.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 et 25°C) et seulement jusqu'à la date inscrite sur le contenant. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les **comprimés RAMIPRIL-HCTZ** (ramipril/hydrochlorothiazide) **de 5 mg /12,5 mg** sont roses, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 2A » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face. Chaque comprimé contient 5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone (XL), hypromellose, cellulose microcristalline (Vivapur 12), lactose monohydrate, fumarate de stéaryle sodique et oxyde de fer rouge.

Les **comprimés RAMIPRIL-HCTZ** (ramipril/hydrochlorothiazide) **de 10 mg /12,5 mg** sont oranges, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3A » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face. Chaque comprimé contient 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone (XL), hypromellose, oxyde de fer IC07434 (jaune # 10), cellulose microcristalline (Vivapur 12), lactose monohydrate, fumarate de stéaryle sodique et oxyde de fer rouge.

Les **comprimés RAMIPRIL-HCTZ** (ramipril/hydrochlorothiazide) **de 10 mg /25 mg** sont roses, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3V » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face. Chaque comprimé contient 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone (XL), hypromellose, cellulose microcristalline (Vivapur 12), lactose monohydrate, fumarate de stéaryle sodique et oxyde de fer rouge.

Les comprimés RAMIPRIL-HCTZ de 5 mg/12,5 mg, 10 mg/12,5 mg, and 10 mg/25 mg sont disponibles dans des flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: Ramipril

Nom chimique:

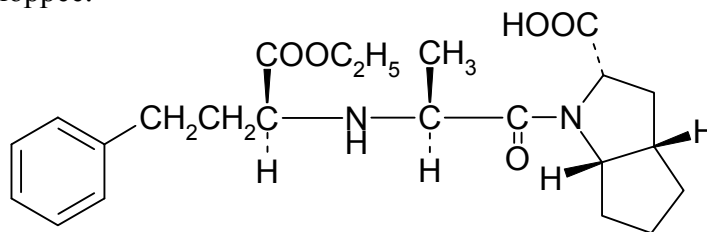
Nom chimique de la société: 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo-[3.3.0]octane-3-acide carboxylique

Nom chimique USP: acide (2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylique ester 1-éthylique de l'acide (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxy-3-phénylpropyl]alanyl]octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylique

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

Masse moléculaire : 416,52

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: Le ramipril est une 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.

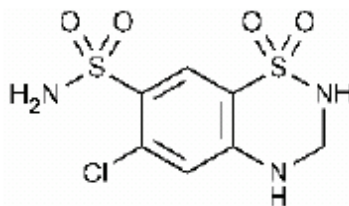
Nom propre: Hydrochlorothiazide

Nom chimique: 1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire: $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 297,74

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: Poudre cristalline blanche ou presque blanche, très faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, et pratiquement insoluble dans l'alcool. Soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur des indications spécifiques

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
HOE9829/8 /F/301/HT (Étude n° 7)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation et phase préliminaire sous placebo	R : 2,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; H : 12,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; R + H (ass. fixe) : 2,5/12,5 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 218/218; H : 220/220; R + H : 222/222	(20 - 75)	329/331
HOE498/2/ MN/201/HT (Étude n° 1)	À double insu avec témoins placebo et randomisation, précédé d'une phase préliminaire à simple insu sous placebo	P : --- R : 2,5, 5,0, ou 10,0 mg/1 f.p.j.; H : 12,5, ou 25,0 mg/1 f.p.j.; R + H : 2,5 + 12,5; 2,5 + 25,0; 5,0 + 25,0; 10,0 + 12,5, ou 10,0 + 25,0 mg/1 f.p.j. Orale 6 semaines	P : 44/42 R : 136/134 H : 88/85 R + H : 266/257	48,2 (21 - 68)	302/232
HOE498-2 MN-302 HT (Étude n° 5)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation en mode parallèle et avec phase préliminaire sous placebo	R : 10 mg 1 f.p.j.; H : 50 mg 1 f.p.j.; R + H : 10/50 mg 1 f.p.j. Orale 16 semaines	R : 93/75 non-répondeurs : 35 H : 99/78 non-répondeurs : 49	56 (29 - 80)	99/93
HOE498/8/ USA/351/H T (Étude n° 2)	À double insu, avec stratification et randomisation mené sur 3 groupes de Traitement parallèles, avec une phase de sevrage sous placebo	R : 5 mg/1 f.p.j.; H : 25 mg/1 f.p.j.; R + H : 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 120/111 H : 120/114 R + H : 120/113	(27 - 80)	238/122
HOE498/2/ MN/309/HT (Étude n° 3)	Multicentrique à double insu. L'étude comprenait une phase préliminaire sous placebo de 2 semaines.	R : 5 ou 10 mg/1 f.p.j.; R + H : 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 10 semaines	Phase à double insu : Non-répondeurs 5 R : 54/53 10 R : 53/50 R + H : 58/58 Répondeurs 5 R : 59/58	57,0 (23 - 78)	119/121
HOE9829/2 /D/201/HT (Étude n° 6)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/3 09/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	R+H (asso. fixe): 5/25 ou 10/50 mg/1 f.p.j. en comprimé Orale 52 semaines	R + H (5/25mg) : 73/68; R + H (10/50mg) : 3/3; R + H (5/25mg ou 10/50 mg) : 9/9	(26 - 74)	55/41
HOE498/2/	Essai	Répondeurs :	R : 38/31	(25 - 78)	86/73

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
MN/310/HT (Étude n° 4)	multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	R : 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs : R + H : 5 + 25 mg/1 f.p.j. Orale 12 mois	R + H < 50 semaines : 38/32 R+H > 50 semaines : 83/81		
R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour					

Toutes les populations ayant participé aux 7 études d'innocuité des phases II et III étaient similaires et réunissaient des hommes et des femmes ayant une hypertension légère ou modérée (stade d'hypertension I ou II de l'OMS).

Une analyse de sous-groupe a été pratiquée en se servant des données issues des études 1, 2, 3 et 4 pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide dans différents groupes de risque. Les différents groupes analysés dans cette analyse de sous-groupes comprenaient des personnes âgées, des diabétiques, des insuffisants rénaux et des patients prenant des médicaments concomitants (AINS, dérivés nitrés, digitaliques et médicaments contre la goutte). Au total, 1180 patients ont participé aux études 1 à 4

Résultats de l'étude

Tableau 5 – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle								
Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre				
			(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)					
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE9829 – 301HT (Étude n° 7)	R : 2,5 mg H : 12,5 mg R+H:2,5/12,5 mg	218/185 220/183 222/167	166,7/102,2 167,9/102,9 167,5/102,1	149,3/89,1 149,3/90,4 147,4/87,8	Tension artérielle diastolique en position couchée – degré de réponse.		Ces données représentent l'analyse selon les modalités de l'étude. La différence entre l'association R + H et la monothérapie avec H n'était pas significative, mais elle l'était dans l'analyse de la population en intention de traiter.	

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ		Paramètre			
			(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)					
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 201HT (Étude n° 1)	R : 2,5 mg	44/44	162,5/106,4	153,3/99,7			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les associations (5/12,5 mg, 5/25 mg et 10/12,5 mg) ont produit des réductions nettement plus importantes de la tension artérielle que leurs composants respectifs à la 6 ^e semaine et à la fin de l'étude
	R : 5 mg	48/47	161,0/106,0	149,1/100,0				
	R : 10 mg	44/43	157,4/107,1	146,2/98,6				
	H : 12,5 mg	46/45	161,3/107,2	152,6/100,7				
	H : 25 mg	42/40	161,0/106,6	149,1/98,2				
	R + H : 2,5/12,5 mg	45/42	160,1/106,1	145,0/97,2				
	R + H : 2,5/25 mg	43/42	163,0/105,9	147,1/97,2				
	R + H : 5/12,5 mg	44/44	161,8/106,8	144,0/95,9				
	R + H : 5/25 mg	47/44	163,8/108,1	143,4/94,7				
R + H : 10/12,5 mg	43/43	158,7/106,6	141,1/93,6					
R + H : 10/25 mg	44/42	163,9/106,4	142,9/95,1					

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R= ramipril
H= hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ		Paramètre			
(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)								
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 302HT (Étude n° 5)	Répondeurs :		Phase 1 :			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 ^e phase (11 ^e à la 16 ^e semaine), à l'exception des valeurs de départ de la tension artérielle. Dans la 2 ^e phase, les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs sont passés au traitement d'association.	
	R : 10 mg	30	166,4/102,8	148,7/84,7	148,8/84,5			
	H : 50 mg	45	167,6/101,9	143,5/84,8	139,4/83,2			
	Non-répondeurs :							
	R + H : 10/50 mg	84		160,4/99,1	149,5/90,85			
HOE498 – 351HT (Étude n° 2)	R : 5 mg	120/111	157,3/104,4	152,2/98,1	Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les sujets ont été classés en fonction de la race (Noirs/non-Noirs). L'efficacité de l'association R + H pour abaisser la TAD et la TAM s'est montrée égale chez les Noirs et chez les autres.		
	H : 25 mg	120/114	159,7/104,2	145,4/93,9				
	R + H : 5/25 mg	120/113	158,1/104,4	141,8/91,9				

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre				
			(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)					
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 309 HT (Étude n° 3)	Répondeurs :						Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 ^e phase. Les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs ont continué la monothérapie ou sont passés au traitement d'association.
	R : 5 mg	59/58	170,7/100,9			146,6/86,5		
	Non-répondeurs :							
	R : 5 mg	54/53	171,5/103,2			152,8/90,6		
	R : 10 mg	53/50	174,2/102,7			152,1/89,6		
	R + H : 5/25 mg	58/57	176,0/102,5			149,0/87,0		
HOE9829 – 201HT (Étude n° 6)	R + H : 5/25 mg	73/73	Sans objet				Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.
	R + H : 10/50 mg	3/3	puisqu'il s'agit d'une					
	SUBSTITUTION (R + H) : 5/25 ou 10/50 mg	9/9	prolongation d'étude de 1 an.					

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ		Paramètre			
			(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.) 6 sem. 8 sem. 10 sem. 12 sem.					
HOE498 – 310HT (Étude n° 4)	R : 5 mg	38/31	166,7/102,2				Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.
	R + H : 5/25 mg	83/81	167,9/102,9					
	SUBSTITUTION (R ou R + H) : 5 mg ou 5/25 mg	38/32	167,5/102,1					

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Études comparatives de biodisponibilité

Dans une étude comparative de biodisponibilité avec triple permutation, 2 nouvelles teneurs de l'association ramipril/hydrochlorothiazide, contenant 10 mg de ramipril avec soit 12,5 ou 25 mg d'hydrochlorothiazide, se sont montrées bioéquivalentes aux comprimés de référence canadiens de ramipril à 10 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg administrés en concomitance. Au total, 33 hommes en bonne santé âgés de 18 à 45 ans ont participé à l'étude après répartition aléatoire; de ce nombre, 31 ont terminé l'étude conformément aux modalités prévues.

Tableau 6 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LE RAMIPRIL (Test 1 : ramipril/HCT à 10/25 mg)

<p style="text-align: center;">Ramipril (1 x 10mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Test 1 (1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé Delix®protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à (90%)
ASC _T (ng·h/mL)	42,387 48,797 (58,9)	40,469 52,003 (99,9)	104,74	96,53 - 113,65
ASC _I (ng·h/mL)	43,195 49,568 (58,3)	41,225 52,716 (98,7)	104,78	96,61 - 113,64
C _{max} (ng/mL)	30,860 33,457 (40,6)	31,667 35,216 (45,3)	97,45	86,24 - 110,12
T _{max} [§] (h)	0,50 (0,33-1,00)	0,50 (0,33-1,50)		
T _{1/2} ^ε (h)	2,50 (34,0)	2,49 (35,8)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 1 : 1 comprimé en association fixe contenant 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide

Produit de référence : 1 comprimé Delix®protect à 10 mg contenant 10 mg de ramipril (sanofi-aventis, Italie) et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (Apotex Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**Tableau 7 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR L'HYDROCHLOROTHIAZIDE
(Test 1 : ramipril/HCT à 10/25 mg)**

Hydrochlorothiazide (1 x 25mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 1 (1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé Delix®protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à (90%)
ASC _T (ng·h/mL)	850,39 867,16 (21,0)	830,15 851,19 (22,6)	102,44	97,84 - 107,26
ASC _I (ng·h/mL)	892,13 908,38 (20,3)	882,89 902,61 (21,3)	101,05	96,94 - 105,32
C _{max} (ng/mL)	121,11 125,58 (26,7)	109,18 114,68 (32,0)	110,93	102,26 - 120,33
T _{max} [§] (h)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (0,67 - 6,00)		
T _½ ^ε (h)	9,79 (17,5)	9,71 (22,2)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 1: 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide

Produit de référence : 1 comprimé Delix®protect à 10 mg (sanofi-aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (Apotex Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Tableau 8 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LE RAMIPRIL (Test 2 : ramipril/HCT à 10/12,5 mg)

<p style="text-align: center;">Ramipril (1 x 10mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Test 2 (1 x 10 mg de ramipril/12,5 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé Delix®protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à (90%)
ASC _T (ng·h/mL)	42,251 51,167 (73,1)	40,469 52,003 (99,9)	104,40	96,22 - 113,28
ASC _I (ng·h/mL)	42,998 51,831 (72,2)	41,225 52,716 (98,7)	104,30	96,17 - 113,12
C _{max} (ng/mL)	31,672 36,986 (59,7)	31,667 35,216 (45,3)	100,01	88,51 - 113,01
T _{max} [§] (h)	0,50 (0,33-1,50)	0,50 (0,33-1,50)		
T _½ ^ε (h)	2,51 (31,2)	2,49 (35,8)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 2 : 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. La dose d'hydrochlorothiazide a été normalisée à 25 mg.

Produit de référence : 1 comprimé Delix®protect à 10 mg (sanofi-aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et un comprimé Apo-Hydro à 25 mg (Apotex Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Tableau 9 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR L'HYDROCHLOROTHIAZIDE (Test 2 : ramipril/HCT à 10/12,5 mg)

Hydrochlorothiazide (1 x 25mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 2 (1 x 10 mg de ramipril/12,5 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé Delix®protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à (90%)
ASC _T (ng·h/mL)	764,89 783,93 (22,2)	830,15 851,19 (22,6)	92,14	88,00 - 96,47
ASC _I (ng·h/mL)	857,48 874,83 (20,3)	882,89 902,61 (21,3)	97,12	93,18 - 101,23
C _{max} (ng/mL)	112,43 116,29 (25,4)	109,18 114,68 (32,0)	102,98	94,94 - 111,71
T _{max} [§] (h)	2,00 (1,50-4,00)	2,00 (0,67-6,00)		
T _½ ^ε (h)	8,73 (23,6)	9,71 (22,2)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 2 : 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. La dose d'hydrochlorothiazide a été normalisée à 25 mg.

Produit de référence : 1 comprimé Delix®protect à 10 mg (sanofi-aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (Aptex Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

De plus, une étude sur les interactions médicamenteuses a montré une biodisponibilité comparable entre le comprimé d'association éprouvé cliniquement dosé à 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide et les comprimés de référence canadiens de ramipril à 5 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg, pris en concomitance.

Ces résultats montrent que la biodisponibilité de RAMIPRIL HCT est comparable à la biodisponibilité des comprimés de référence canadiens de ramipril et d'hydrochlorothiazide, pris en concomitance.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence aléatoire, à l'insu et croisée a été effectuée chez 24 hommes volontaire sains, dans des conditions de jeûne, avec des comprimés de ramipril/hydrochlorothiazide, soit ceux de Pro Doc Ltée RAMIPRIL-HCTZ à 10 mg/25 mg (Lot # P-1742, manufacturés en décembre 2007) contre le produit de référence, ALTACE[®] HCT à 10 mg/25 mg (Lot # B402, date d'expiration : Janvier 2010), par Sanofi-Aventis Canada Inc. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés RAMIPRIL-HCTZ à 10 mg/25 mg et les comprimés ALTACE[®] HCT à 10 mg/25 mg se retrouvent dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ RAMIPRIL

Ramipril/Hydrochlorothiazide (1 x 10mg/25mg comprimé) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	19,002 21,594 (60,3)	20,757 23,559 (55,8)	91,55	85,78-97,69
ASC _I (ng·h/mL)	20,727 24,051 (62,7)	22,918 26,340 (55,9)	90,44	82,62-99,00
C _{max} (ng/mL)	22,002 25,395 (57,4)	25,305 29,998 (60,6)	86,95	74,43-101,57
T _{max} [§] (h)	0,50 (0,25 – 1,00)	0,50 (0,25 – 2,00)		
T _½ [€] (h)	1,81 (51,1)	2,15 (47,7)		

*Ramipril-HCTZ, Pro Doc Ltée, Laval, Canada

†Altace[®]HCT, Sanofi-Aventis Canada, Laval, Québec, Canada

§ Expression de la médiane (intervalle)

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

**RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Ramipril/Hydrochlorothiazide (1 x 10mg/25mg comprimé) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	936,45 964,83 (21,3)	962,32 999,94 (26,5)	97,31	91,46-103,54
ASC _I (ng·h/mL)	1034,01 1061,91 (19,9)	1057,46 1092,35 (23,9)	97,78	93,10-102,70
C _{max} (ng/mL)	148,05 153,79 (26,1)	156,75 165,89 (36,9)	94,45	84,40-105,69
T _{max} [§] (h)	1,50 (1,00 – 4,00)	1,50 (1,25 – 4,00)		
T _½ ^ε (h)	10,14 (16,5)	9,99 (15,6)		

* Ramipril-HCTZ, Pro Doc Ltée, Laval, Canada

† Altace[®] HCT, Sanofi-Aventis Canada, Laval, Québec, Canada

§ Expression de la médiane (intervalle)

ε Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter les monographies respectives de RAMIPRIL et des diurétiques thiazidiques pour de plus amples renseignements.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Ramipril : Avec une DL₅₀ dépassant 10 000 mg/kg chez la souris et chez le rat, et plus de 1 000 mg/kg de poids corporel chez le chien Beagle, on a conclu que l'administration orale de ramipril était dénuée de toxicité aiguë.

Ramipril et hydrochlorothiazide : La DL₅₀ orale dépasse 10 000 mg/kg chez la souris et chez le rat. Autrement dit, l'association ramipril/hydrochlorothiazide (1/5) est totalement dénuée de toxicité aiguë. Cela concorde avec les résultats des épreuves de toxicité aiguë menées sur les composants individuels.

Toxicité chronique

Ramipril : Des études portant sur l'administration de longue durée ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, les doses quotidiennes de l'ordre de 40 mg/kg ont entraîné des variations des électrolytes plasmatiques et de l'anémie. On a observé avec des doses quotidiennes égales ou supérieures à 3,2 mg/kg certaines altérations morphologiques rénales (atrophie tubulaire distale). Toutefois, ces changements peuvent s'expliquer par les effets pharmacodynamiques et sont caractéristiques de la classe de la substance. Des doses quotidiennes de 2 mg/kg ont été bien tolérées par des rats et n'ont pas causé d'effet toxique. L'atrophie tubulaire est observable chez le rat, mais pas chez le chien ni chez le singe.

Chez le chien et le singe, on a observé comme manifestation de l'activité pharmacodynamique du ramipril (un signe de la production accrue de rénine en réponse à la diminution de synthèse d'angiotensine II), une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire – en particulier aux doses quotidiennes égales ou supérieures à 250 mg/kg. On a aussi observé des variations des taux plasmatiques d'électrolytes et du profil sanguin chez le chien et le singe. Des chiens et des singes ont toléré des doses quotidiennes de 2,5 mg/kg et de 8 mg/kg respectivement, sans subir d'effet dangereux.

Ramipril et hydrochlorothiazide : À l'exclusion des perturbations électrolytiques, les études menées chez le rat et chez le singe n'ont révélé aucun résultat notable.

Reproduction et tératologie

Ramipril : Les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont pas révélé d'effets tératogènes.

On n'a pas observé d'altération de la fertilité chez les rats mâles ou femelles.

L'administration de doses de ramipril de 50 mg/kg et plus à des rates durant la gestation et la lactation s'est soldée par des lésions irréversibles aux reins (dilatation du bassinnet du rein) chez la progéniture.

Ramipril et hydrochlorothiazide :

Rat

Dans des études d'embryotoxicité, des rates ont reçu l'association médicamenteuse à raison de 1, 10, 150, 600 ou 2400 mg/kg/jour durant la période sensible de l'organogenèse.

L'hydrochlorothiazide a été étudié de façon similaire seul, à raison de 125, 500 ou 2000 mg/kg/jour; ces doses correspondent aux teneurs d'hydrochlorothiazide retrouvées dans les 3 plus fortes doses de l'association.

Les études chez le rat ont montré que les mères toléraient, sans complications, les doses de 1 mg/kg et de 10 mg/kg de l'association médicamenteuse. Des doses égales ou supérieures à 150 mg/kg ont produit des effets toxiques sur les mères qui se sont traduits par une diminution de la consommation de nourriture et de la prise de poids. Le poids du coeur et celui du foie étaient réduits. Les doses de 2400 mg/kg se sont accompagnées de symptômes cliniques de toxicité et de mortalité.

L'administration de doses égales ou supérieures à 150 mg/kg s'est accompagnée d'une augmentation de l'excrétion urinaire, et celle de doses supérieures à 2400 mg/kg, d'une légère augmentation du poids des reins. Ces effets sont attribuables aux effets pharmacodynamiques de l'hydrochlorothiazide.

Des doses de 1 mg/kg n'ont pas altéré le développement embryonnaire. Les doses égales ou supérieures à 10 mg/kg ont entraîné un léger retard du développement foetal, qui s'est manifesté par un retard de l'ossification du squelette, et par une réduction de la taille et du poids corporels aux doses égales ou supérieures à 150 mg/kg. Le poids du placenta était aussi réduit.

Les études morphologiques menées sur les foetus ont révélé une augmentation de la fréquence d'élargissement du bassinnet du rein et de l'urètre, de même que des côtes ondulées et épaissies aux doses égales ou supérieures à 150 mg/kg, et une difformité (courbure et raccourcissement) de l'omoplate et des os des membres aux doses égales ou supérieures à 600 mg/kg.

Les études menées sur l'hydrochlorothiazide seul ont également confirmé que le retard de croissance foetale est attribuable au diurétique. Les autres résultats indiquent un effet combiné des deux composants individuels de l'association médicamenteuse.

L'étude menée chez le rat a révélé que l'association est légèrement plus toxique que chaque composant individuel, mais elle n'a mis en évidence aucun signe de potentiel tératogène de l'association ou du composant hydrochlorothiazide.

D'autres études ont été pratiquées chez le rat afin de déterminer la toxicité périnatale et postnatale de l'association médicamenteuse. Des doses quotidiennes de 10 et de 60 mg/kg ont été administrées par voie orale durant le dernier tiers de gestation et durant les 3 premières semaines de lactation. La dose de 10 mg/kg n'a pas eu d'effets néfastes sur l'état général des mères, le déroulement de la gestation et

de la mise bas, pas plus qu'elle ne s'est accompagnée d'anomalies du développement foetal et postnatal de la progéniture.

Après l'administration de la dose de 60 mg/kg, les mères ont légèrement diminué leur consommation de nourriture, ce qui s'est soldé par un poids légèrement réduit des petits à la naissance et durant la première semaine. Par la suite, le développement des rats n'a révélé aucune anomalie. On n'a pas observé de fréquence accrue d'élargissement du bassin du rein (comme on l'a notée avec les plus fortes doses de ramipril).

Lapin

Dans des études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des doses quotidiennes de 0,96, 2,40 et de 6,00 mg/kg à des lapines durant la période sensible de l'organogenèse.

Un autre groupe a reçu de l'hydrochlorothiazide (2 mg/kg; correspondant à la teneur du groupe de dose de 2,40 mg/kg de ramipril et d'hydrochlorothiazide).

L'administration de l'association médicamenteuse chez le lapin à raison de 0,96 mg/kg a entraîné une légère réduction de la consommation de nourriture et une stagnation du poids corporel. Toutefois, l'administration de cette dose n'a pas eu d'effet sur le développement intra-utérin de la progéniture.

À la suite de l'administration de doses de 2,40 et de 6,00 mg/kg, les mères ont réduit leur consommation de nourriture et d'eau et ont perdu du poids; de plus, des morts et des avortements spontanés se sont produits en association avec ces doses et, chez les foetus en vie, un retard de croissance à la naissance était observable. Chez les foetus, aucune anomalie externe ou affectant les organes internes et le squelette n'a pu être attribuée à l'administration de cette association.

L'hydrochlorothiazide administré seul, à la dose quotidienne de 2 mg/kg, a été bien toléré par les mères et leurs foetus.

À la lumière de cette étude, il est possible de conclure que l'association est légèrement plus toxique pour les mères que chaque composant individuel et que cette association n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

On n'a pas mené d'études sur la fertilité ni sur le potentiel de reproduction avec l'association, puisque les résultats obtenus avec les composants individuels ne laissent pas entrevoir d'effet toxique.

Immunotoxicologie

Ramipril : Aucun effet immunotoxique imputable au ramipril n'est ressorti des études de toxicologie.

Pouvoir mutagène

Ramipril : Les études exhaustives sur le pouvoir mutagène faisant appel à plusieurs types de tests n'ont révélé aucun effet mutagène ou génotoxique.

Ramipril et hydrochlorothiazide : Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir mutagène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

Pouvoir carcinogène

Ramipril : Des études de longue durée chez le rat et la souris n'ont révélé aucun signe d'effet tumorigène.

On considère que la présence de tubes rénaux avec des cellules acidophiles ou avec une hyperplasie de cellules acidophiles chez le rat constitue une réaction aux altérations fonctionnelles et morphologiques et non une réponse de nature néoplasique ou prénéoplasique.

Ramipril et hydrochlorothiazide : Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir carcinogène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

RÉFÉRENCES

1. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, et al. Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S153-S156.
2. Burris JF. The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S131-S133.
3. Can-6 A, Vasmant D, Elmalem J, et al. Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S141-S143.
4. Heidbreder K, Froer K-L, Bauer B et al. Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S169-S173.
5. Hosie J and Meredith P. The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S125-S127.
6. Lenox-Smith AJ, Street RB and Kendall FD. Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl.2): S150-S152.
7. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. 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* 1985, 20: 27-35.
8. McCarron D and The 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* 1991, 14: 737-742.
9. Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. *J of the Arkansas Medical Society*, February 1992, 88(9): 437-440.
10. Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE-inhibitor Ramipril. (Translation) *Therapiewoche Osterreich* 1992, 7: 112-119.
11. Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S122-S124.

12. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S134-S136.
13. Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl. 2): S128-S130.
14. Schreiner M, Berendes B, Verho M, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S137-S140.
15. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, et al. 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* 1991, 18(Suppl 2): S144-S146.
16. Vierhapper H, Witte U, Waldhausl W. Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498. *J Hypertens* 1986, 4: 9-11.
17. Monographie de produit : ^{Pr} ALTACE[®] HCT, date de révision : 25 janvier 2008, numéro de contrôle: 117869, sanofi-aventis Canada Inc.
18. Études comparatives de biodisponibilité, données internes, Pro Doc Ltée: ^{Pr}RAMIPRIL-HCTZ vs ^{Pr} ALTACE[®] HCT.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}RAMIPRIL-HCTZ

(comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de RAMIPRIL-HCTZ (ramipril et hydrochlorothiazide) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RAMIPRIL-HCTZ. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit RAMIPRIL-HCTZ pour abaisser votre tension artérielle.

Les effets de ce médicament :

RAMIPRIL-HCTZ contient du ramipril, un agent d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) qui agissent sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Le ramipril bloque l'action d'une enzyme dont le corps se sert pour produire une substance qui a pour effet de resserrer les vaisseaux sanguins.

RAMIPRIL-HCTZ contient aussi de l'hydrochlorothiazide, un agent d'un groupe de médicaments appelés diurétiques, soit des médicaments qui aident à uriner. Les diurétiques réduisent la quantité de sel et d'eau dans le corps, ce qui aide à abaisser la tension artérielle.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre RAMIPRIL-HCTZ si

- vous avez déjà eu une réaction allergique au ramipril, à un autre inhibiteur de l'ECA, à l'hydrochlorothiazide, aux diurétiques thiazidiques, à tout ingrédient contenu dans ce médicament ou à tout dérivé des sulfamides;
- vous avez déjà eu un oedème de Quincke (enflure du visage, de la gorge ou de la langue);
- vous êtes enceinte ou allaitez.

L'ingrédient médicamenteux est :

RAMIPRIL-HCTZ contient du ramipril et de l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés RAMIPRIL-HCTZ 5mg/12,5 mg, 10 mg/12,5mg, 5 mg/25mg and 10 mg/25 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, crospovidone

(XL), hypromellose, cellulose microcristalline, (Vivapur 12), lactose monohydrate et fumarate de stéaryle sodique. Les comprimés de 5mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge et les comprimés de 10 mg/12,5 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune IC07434 (#10) et de l'oxyde de fer rouge.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés RAMIPRIL-HCTZ sont offerts dans les teneurs suivantes.

- 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes Mise en garde et précaution

RAMIPRIL-HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez RAMIPRIL-HCTZ, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin.

Avez-vous tout dit à votre médecin au sujet de votre état de santé et de tout problème que vous pourriez avoir eu dans le passé avec un médicament?

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RAMIPRIL-HCTZ si :

- vous devez effectuer des tâches qui demandent une vigilance particulière (comme conduire un véhicule ou opérer une machine);
- vous avez des problèmes cardiaques ou si vous avez une maladie du rein ou du foie;
- vous êtes sous hémodialyse;
- vous êtes allergique à RAMIPRIL-HCTZ ou à l'un de ses ingrédients;
- vous avez déjà eu un oedème de Quincke (enflure du visage, de la gorge ou de la langue);
- vous avez un lupus érythémateux (trouble du système immunitaire) ou une sclérodermie (maladie qui peut causer l'épaississement, le durcissement ou le rétrécissement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes);
- **vous êtes enceinte, vous avez l'intention de le devenir, ou vous allaitez.**

La prise de RAMIPRIL-HCTZ pendant la grossesse peut causer des lésions au fœtus et même sa mort. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez RAMIPRIL-HCTZ, vous devez cesser de prendre ce médicament et en aviser votre médecin sans tarder. On ne sait pas si RAMIPRIL-HCTZ passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter si vous prenez RAMIPRIL-HCTZ.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent avoir un effet négatif sur RAMIPRIL-HCTZ, ou RAMIPRIL-HCTZ peut avoir un effet négatif sur d'autres médicaments. Si vous prenez en ce moment d'autres médicaments, que ce soit sur ordonnance ou en vente libre, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les médicaments qui peuvent interagir avec RAMIPRIL-HCTZ comprennent :

- les diurétiques (médicaments qui aident à uriner) et les diurétiques d'épargne potassique;
- les médicaments contre l'hypertension ou les maladies cardiaques;
- les sels de lithium;
- les agents contre le diabète;
- les préparations de digitale (digoxine);
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- les corticostéroïdes;
- les sympathomimétiques présents dans certains décongestionnants ou médicaments contre la toux ou le rhume;
- les anesthésiques.

Évitez les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut modifier votre tension artérielle et augmenter les risques d'étourdissements et d'évanouissement.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre RAMIPRIL-HCTZ chaque jour à la même heure, comme votre médecin vous l'a prescrit. En général, il est recommandé de prendre la dose quotidienne le matin.

Avalez le comprimé entier avec une quantité suffisante d'eau (environ ½ verre), avant, pendant ou après le repas. Vous ne devez pas croquer ni écraser les comprimés.

Dose habituelle

Votre médecin établira la dose de départ en fonction du traitement que vous recevez déjà pour abaisser votre tension artérielle. La dose quotidienne maximale de RAMIPRIL-HCTZ est de 10 mg de ramipril et de 50 mg d'hydrochlorothiazide.

Surdose

En cas de surdose, appelez tout de suite votre médecin, l'urgence de votre hôpital, ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la aussitôt que possible. 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 2 doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus de ses effets bénéfiques, RAMIPRIL-HCTZ peut causer des effets indésirables. Après avoir commencé à prendre RAMIPRIL-HCTZ, il est important de prévenir votre médecin sans tarder si vous éprouvez un symptôme inexpliqué. Voici des exemples d'effets secondaires occasionnels possibles :

- étourdissements;
- maux de tête;
- symptômes grippaux tels mal de gorge, fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruptions cutanées, nausées, vomissements, diarrhée;
- toux sèche, ulcère de la bouche, douleur à la langue;
- douleur à la poitrine;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle;
- palpitations et tachycardie;
- changement d'humeur, nervosité, agitation, confusion;
- difficulté à dormir;
- difficultés d'ordre sexuel chez les hommes;
- changement du goût et de l'odorat chez un très petit nombre de personnes.

Si vous ne vous sentez pas bien après avoir commencé à prendre les comprimés RAMIPRIL-HCTZ, ou si vous notez quelque chose d'inhabituel ou d'inattendu, prévenez votre médecin ou demandez une aide médicale.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent <i>Réactions d'hypersensibilité</i> Érythème, éruptions cutanées ou autre effet touchant la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre			✓
Peu fréquent Douleurs abdominales		✓	
Peu fréquent <i>Hypotension</i> Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop basse			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Peu fréquent	<i>Réactions allergiques</i> Enflure des lèvres, du visage ou du cou s'accompagnant d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler signes de l'oedème de Quincke). L'oedème de Quincke peut aussi toucher l'intestin et se manifester par des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).			✓
	<i>Troubles du foie</i> Notamment nausées, perte d'appétit, vomissements associés à des démangeaisons, douleurs abdominales hautes, jaunissement de la peau ou des yeux (signe de jaunisse ou d'hépatite).			✓

* Si vous croyez avoir un de ces effets secondaires, il est important de consulter votre médecin sans tarder.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RAMIPRIL-HCTZ, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez RAMIPRIL-HCTZ dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et seulement jusqu'à la date inscrite sur le contenant. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec)
H7L 3W9

Dernière révision : 6 novembre 2013