

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
5 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide
10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide

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

SANIS HEALTH INC.
333 Champlain Drive, Suite 102
Dieppe, New Brunswick
E1A 1P2
www.sanis.com

Date de révision:
28 juillet 2014

Numéro de contrôle 175310

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.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

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	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / - 5 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide - 10 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide - 5 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide - 10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose et lactose. Les teneurs de 5 mg/12,5 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge. Le teneur de 10 mg/12,5 mg contient aussi de l'oxyde de fer jaune.

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 (> 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ramipril et hydrochlorothiazide 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 présentant une hypersensibilité au ramipril, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, au hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à n'importe quel excipient de RAMIPRIL-HCTZ (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire et 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, Système immunitaire, 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).
- chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique;
- chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables.

on ne doit pas administrer les inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactiques sévères (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérèse à lipoprotéines faible densité avec le sulfate de dextrane;

L'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – comme le ramipril contenu dans RAMIPRIL-HCTZ – avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et Fonction rénale, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, ou les ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

- chez les patients présentant une anurie.
- chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle (insuffisance rénale sévère) et chez les patients dialysés.
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- chez les patients présentant des troubles électrolytiques cliniquement significatifs pouvant s'aggraver avec le traitement par RAMIPRIL-HCTZ (p. ex., hypokaliémie, hyponatrémie ou hypercalcémie).

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

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement de ramipril et hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose. 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).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des preuves que la co-administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le ramipril contenu dans RAMIPRIL-HCTZ, ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation

d'ALTACE HCT en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

De plus, la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril contenu dans RAMIPRIL-HCTZ, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est de plus généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie.

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, des vomissements ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du système rénine-angiotensine, notamment en présence d'une hypertension grave ou maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex., sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinente sur le plan hémodynamique.

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, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Appareil cardiovasculaire).

Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par RAMIPRIL-HCTZ 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.

On recommande habituellement de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodique avant d'amorcer le traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut cependant soupeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par le ramipril que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la tension artérielle et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

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-HCTZ . 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-HCTZ (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Appareil cardiovasculaire).

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-HCTZ . 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.

Des réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez des patients présentant une insuffisance rénale et ceux présentant une maladie du collagène concomitante (par ex. lupus érythémateux ou sclérodermie), ou chez ceux traités avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le tableau hématologique.

Une surveillance plus fréquente du nombre de leucocytes est conseillée surtout chez les patients présentant une maladie vasculaire du collagène et/ou une maladie rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et Tests de laboratoire, Surveillance hématologique).

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-HCTZ 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-HCTZ devrait être envisagé. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée ou de maladie hépatique progressive, étant donné que des changements mineurs de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent accélérer le coma hépatique. RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir CONTREINDICATIONS).

Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. La réponse au traitement par le ramipril peut être accrue ou réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Par ailleurs, la présence d'une grave cirrhose s'accompagnant d'un oedème et d'une ascite peut activer de façon marquée le système rénine-angiotensine. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi de RAMIPRIL-HCTZ 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 (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Système immunitaire

OEdème de Quincke – Tête et cou

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 ou un oedème de Quincke au visage, aux lèvres, à la langue, à la glotte ou aux membres survient, on doit interrompre le traitement par RAMIPRIL-HCTZ sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, conformément au protocole de soins, 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'épinéphrine à 1:1000).

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

OEdème de Quincke - intestin

Un oedème 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 oedème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

On a observé que l'incidence d'oedème 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'oedème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'oedème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

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

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse 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'aphérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant au moins 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

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'hydrochlorothiazide ('HCTZ), 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. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir la section 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, des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne de potassium sans avoir consulté préalablement leur médecin.

Fonction visuelle

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, qui est un sulfonamide, peut causer une réaction idiosyncrasique provoquant une myopie aiguë transitoire et un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comportent un déclenchement brusque d'une diminution d'acuité visuelle ou de douleur oculaire et ont typiquement lieu dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. Un glaucome à angle fermé aigu peut conduire à une perte de vision permanente s'il n'est pas traité.

Le traitement principal consiste à arrêter aussi rapidement que possible la prise d'hydrochlorothiazide. Il peut être nécessaire d'envisager promptement des traitements médicaux ou chirurgicaux si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome à angle fermé aigu peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

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

Insuffisance 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. Par conséquent, une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation de RAMIPRIL-HCTZ .

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – incluant le ramipril contenu dans RAMIPRIL-HCTZ – ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, ou les ARA, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène).

RAMIPRIL-HCTZ 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-HCTZ .

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-HCTZ 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 fœtale (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-HCTZ 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 fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

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, RAMIPRIL-HCTZ 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).

Pédiatrie

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.

Gériatrie

Comme la réserve cardiaque des personnes âgées est diminuée, il faut s'attendre à une plus grande sensibilité chez ces patients (> 65 ans). Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie attribuable au composant inhibiteur de l'ECA de RAMIPRIL-HCTZ, le ramipril. 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance du métabolisme

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

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium, de potassium, de calcium et d'acide urique de même que la glycémie. On doit en outre assurer des contrôles plus fréquents du potassium sérique chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'emploi de RAMIPRIL-HCTZ, en particulier au cours des premières semaines de traitement. 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).

Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque;

- patients atteints d’une affection rénovasculaire, y compris ceux qui présentent une sténose artérielle rénale unilatérale pertinente sur le plan hémodynamique. Dans ce dernier cas, même une légère hausse de la créatininémie peut indiquer une altération unilatérale de la fonction rénale;
- patients présentant une atteinte rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein;
- patients âgés ou gériatriques.

Conduite d’un véhicule et tâches dangereuses

Certains effets indésirables (p. ex., les symptômes d’une baisse de la tension artérielle tels qu’une sensation de tête légère, des étourdissements ou une syncope) peuvent nuire à la capacité de concentration et de réaction du patient et constituent, de ce fait, un risque lorsque vient le temps moment d’accomplir des tâches exigeant une vigilance particulière (comme conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine).

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'HCTZ au cours des essais cliniques				
Effets indésirables	Ramipril + HCTZ* n = 967 (%)	Ramipril n = 1058 (%)	HCTZ 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 du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

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

Affections cardiaques : angine de poitrine, palpitations, tachycardie et oedème périphérique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, acouphènes.

Affections oculaires : conjonctivite, troubles de la vue (y compris vue trouble).

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), stomatite aphteuse, constipation, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, gastrite, douleurs gastro-intestinales, ptyalisme, nausées, douleurs abdominales hautes, gingivite, et sécheresse buccale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fièvre, douleurs thoraciques, choc

Affections hépatobiliaires : taux accru d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée, hépatite cholestatique ou cytolytique. Cholécystite lithiasique (causée par l'hydrochlorothiazide).

Affections du système immunitaire : réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit soit excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et gain pondéral (d  au ramipril).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite et myalgie.

Affections du système nerveux : perte du goût, sensation de brûlure (principalement à la peau du visage et des membres), neuropathie, paresthésie, troubles de l'équilibre, polynévrite, tremblements et vertiges.

Affections psychiatriques : anxiété, apathie, dépression, insomnie, nervosité, troubles du sommeil, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, augmentation du débit urinaire (associée à une amélioration de la fonction cardiaque).

Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, sinusite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, oedème de Quincke, érythrodermie, éruptions maculopapuleuses, exanthème maculopapuleux, prurit, psoriasis, purpura, éruptions cutanées et sudation.

Affections vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique, syncope, bouffées de chaleur.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Résultats hématologiques : diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite et leucocytose.

Hydrochlorothiazide

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

Cholestérol : augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, réduction du nombre de leucocytes ou de plaquettes sanguines, neutropénie, agranulocytose, pancytopénie, dépression médullaire, éosinophilie. Hémococoncentration dans le contexte de la déplétion hydrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Affections cardiaques: tachycardie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, oedème périphérique.

Affections endocriniennes : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, troubles de l'audition.

Affections oculaires : troubles visuels, xanthopsie, diminution du larmolement causée par l'hydrochlorothiazide.

Affections gastro-intestinales: nausées, 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, constipation, diarrhée, vomissements, élévations des taux des enzymes pancréatiques, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), œdème de Quincke touchant les voies intestinales. Sialadénite due à l'hydrochlorothiazide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, asthénie, faiblesse, fièvre.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fièvre, douleurs thoraciques, choc.

Affections hépatobiliaires : augmentations du taux sérique d'enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Affections du système immunitaire : les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes 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. Augmentation des anticorps antinucléaires.

Affections du métabolisme et de la nutrition : baisse du taux sérique de sodium; déshydratation, glycosurie (causée par l'hydrochlorothiazide), hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, développement ou aggravation de l'alcalose métabolique, augmentation du taux de potassium sérique causée par le ramipril, baisse du taux de potassium causée par l'hydrochlorothiazide. Signes généraux de troubles de l'équilibre électrolytique : céphalées, somnolence, confusion et crampes musculaires. Excrétion hydrique accrue.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: myalgie, arthralgie, crampes musculaires. Faiblesse musculaire, raideurs musculosquelettiques et tétanie dues à l'hydrochlorothiazide.

Affections du système nerveux : céphalées, troubles de l'équilibre, sensation de tête légère, étourdissements, paresthésie, tremblements, troubles des compétences psychomotrices (réactions altérées), ischémie cérébrale (y compris attaque ischémique et attaque ischémique transitoire), troubles du goût et de l'odorat.

Affections psychiatriques : nervosité, humeur déprimée, agitation, confusion, sensation d'anxiété, somnolence, troubles de l'attention.

Affections du rein et des voies urinaires : élévation des taux d'urée et de créatinine sériques et altération de la fonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, aggravation possible d'une néphrite interstitielle et d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: toux sèche (non productive) accompagnée de picotements, congestion nasale, sinusite, bronchite, bronchospasme (y compris une aggravation de l'asthme) et dyspnée. Alvéolite allergique (pneumopathie inflammatoire) et œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide.

Affections des organes de reproduction et du sein : baisse de la libido, impuissance érectile transitoire et gynécomastie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : sudation, réactions cutanées ou muqueuses telles qu'éruption cutanée, prurit ou urticaire, dermatite exfoliative, éruption maculopapulaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, alopecie, photosensibilité, pemphigus, exacerbation de psoriasis, exanthème ou énanthème lichénoïde, psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, onycholyse, lupus érythémateux systémique.

Angioedème. Dans des cas très exceptionnels, l'obstruction des voies respiratoires résultant d'un angioedème peut avoir un dénouement fatal.

Appareil vasculaire : troubles de la régulation orthostatique, hypotension, syncope, vasculite, thrombose (dans le contexte d'un grave déficit hydrique), sténose vasculaire, exacerbation de troubles perfusionnels causée par la sténose vasculaire, déclenchement ou aggravation du phénomène de Raynaud.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
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 réitérée 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 provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertenseurs.	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
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 antiinflammatoires non stéroïdiens »).
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances qui pourraient changer la formule sanguine.	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Contrôler le niveau de potassium sérique.
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

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
			ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.
Agents antidiabétiques (par ex. insuline et hypoglycémiant oral)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle du glucose sanguin. Une déplétion de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	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. Surveiller le contrôle de la glycémie, donner des suppléments de potassium si nécessaire afin de maintenir des niveaux appropriés de potassium sérique, et ajuster les médicaments pour le diabète selon le besoin.
Médicaments antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthylidopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques, l'IECA, les bloquants du récepteur de l'angiotensine et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Médicaments antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et renforcer leurs effets myélosupresseurs. Des réactions hématologiques plus importantes peuvent résulter de l'effet combiné d'un agent cytotoxique et d'un IECA.	Il faut surveiller de près le statut hématologique des patients qui reçoivent de telles combinaisons. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Agents séquestrants des acides biliaires, par ex. cholestyramine	EC	Les séquestrants des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin, provoquant une inhibition de 43 à 85 % de l'absorption gastrointestinale. L'administration d'un	Donner le diurétique thiazidique soit 2 à 4 heures avant, soit 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Maintenir une séquence temporelle d'administration systématique. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de diurétique thiazidique si nécessaire.

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
		diurétique thiazidique 4 heures après un séquestrant des acides biliaires a réduit de 30 à 35 % l'absorption d'hydrochlorothiazide.	
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques font diminuer l'excrétion rénale de calcium et augmentent la libération du calcium osseux.	Surveiller les niveaux de calcium sérique, surtout lorsqu'on utilise des doses élevées de suppléments calciques. Il peut être nécessaire de réduire ou d'arrêter la dose de suppléments en calcium et/ou vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, laxatifs (en cas d'emploi prolongé) et autres agents kaliurétiques	T	Hypokaliémie	Le développement d'hypokaliémie favorisé
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotenseurs	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. On peut réduire les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ du ramipril. 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). On recommande de surveiller régulièrement la concentration de sodium sérique chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance.
Corticoïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée d'électrolytes peut se produire, aboutissant à de l'hypokaliémie.	Surveiller les niveaux sériques de potassium et ajuster les médicaments selon le cas.
Thérapie de désensibilisation		Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et	Il est présumé que cet effet peut également se produire en relation avec d'autres allergènes.

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
		anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	
Digoxine	EC	<p>Pas de changement des concentrations sériques de ramipril, du ramiprilate, et de la digoxine avec l'emploi du ramipril.</p> <p>Les perturbations des électrolytes, notamment l'hypokaliémie ou l'hypomagnésie, induites par les diurétiques thiazidiques accroissent le risque de toxicité de la digoxine, pouvant conduire à des arythmies fatales.</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>L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine exige des précautions. Surveiller étroitement les électrolytes et la digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique, selon le besoin.</p>
Médicaments qui altèrent la motilité du tractus gastrointestinal , à savoir des agents anticholinergiques, comme l'atropine et les agents pro-cinétiques tels que la métoclopramide ou la dompéridone	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être accrue par les agents anticholinergiques à cause d'une diminution de la motilité gastrointestinale et de la vidange gastrique. D'un autre côté, les agents pro-cinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, ou les ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, ou les ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale et, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car un tel traitement a été	Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
		associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie.	
Or	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.	
Médicaments pour la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ERC	L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Héparine	T		Une augmentation de la concentration sérique de potassium peut se produire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et occasionnent un risque élevé d'intoxication au lithium. On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. 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. La prise concomitante de diurétiques risque de majorer le risque d'intoxication au lithium.

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
		chez des patients qui recevaient des IECA pendant un traitement par le lithium.	
Méthyl dopa	T		Hémolyse possible
Agents anti-inflammatoires Non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	<p>Risque accru de la détérioration de la fonction rénale et augmentation du taux de potassium sérique.</p> <p>La rétention de sodium et d'eau associée aux AINS s'oppose aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales induite par les AINS, conduisant à une diminution de l'afflux sanguin rénal, couplée à une diminution du TFG induite par les diurétiques thiazidiques, peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement exposés au risque.</p>	<p>L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur 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 sérique »).</p> <p>Éviter dans la mesure du possible. Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient s'impose si l'on utilise les AINS avec RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide). Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et l'effet diurétique et augmenter la dose si nécessaire ou arrêter l'administration de l'AINS. Une surveillance de la fonction rénale est également nécessaire.</p>
Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés)	T		Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.
Sel	T	Atténuation possible de l'effet antihypertenseur	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur.
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la famille du curare, par ex. tubocurarine	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réactivité du muscle squelettique aux myorelaxants tels que les dérivés du curare.	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

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire
			neuromusculaire accru. Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. 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. La portée clinique de ces effets n'est pas connue.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertenseur	Peut réduire l'effet antihypertenseur. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinéphrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur. La portée clinique de ces effets n'est pas connue. Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle.
Topiramate	EC	Hypokaliémie supplémentaire. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate induite par le diurétique thiazidique.	Surveiller le potassium sérique avec les suppléments de topiramate, ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
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.

Légende : C = Étude de cas; ERC = Étude rétrospective de cohorte; EC = Essai clinique ; T = Théorique

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 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 2 comprimés RAMIPRIL-HCTZ 5/25).

Posologie chez les patients âgés

Les doses initiales doivent être plus faibles et l'ajustement posologique ultérieur doit se faire plus progressivement en raison du risque accru d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie en présence d'une insuffisance rénale

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle) : chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, le traitement est instauré avec le ramipril seulement en une dose quotidienne de 1,25 mg. Après avoir augmenté progressivement la dose de ramipril, le traitement avec la préparation en association est instauré avec une dose quotidienne de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Dose quotidienne maximale permise : 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide (RAMIPRIL-HCTZ 10 mg/12,5 mg et RAMIPRIL-HCTZ 10 mg/25 mg ne doivent pas être utilisés chez ces patients).

RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle) et chez les patients dialysés (voir CONTRE-INDICATIONS).

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère ou modérée : chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement par RAMIPRIL-HCTZ doit être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite et la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. RAMIPRIL-HCTZ 5 mg/12,5 mg, 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg ne doivent pas être utilisés chez ces patients.

RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS).

Posologie chez les patients prétraités par des diurétiques

Chez les patients prétraités par un diurétique, il faut envisager d'interrompre le diurétique au moins 2 à 3 jours ou (en fonction de la durée d'action du diurétique) plus avant d'instaurer le traitement par RAMIPRIL-HCTZ ou au moins de réduire la dose du diurétique. S'il n'est pas possible d'interrompre la prise du diurétique, il est recommandé de commencer avec la posologie la plus faible possible de ramipril (1,25 mg par jour) en association libre. Il est recommandé d'effectuer par la suite un passage à une dose quotidienne initiale ne dépassant pas 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

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

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), une bradycardie, une insuffisance rénale, une parésie et un iléus paralytique.

Chez les patients dont le débit urinaire est obstrué (p. ex., en raison d'une hyperplasie prostatique), une diurèse subite pourrait entraîner une rétention urinaire aiguë accompagnée d'une surdistension de la vessie.

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 membranes pendant l'hémodialyse).

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) 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 HCTZ à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, d'HCTZ à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + HCTZ 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 HCTZ 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)
- HCTZ	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>HCTZ comprimé de 25mg</u>				
- HCTZ	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1048,70 ± 24,8 (1021,52)	---
<u>Ramipril comprimé de 5mg +HCTZ 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)
- HCTZ	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 liée 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) entre 15 °C et 25°C. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pmsde :

5 mg /12,5 mg : chaque comprimé est rose, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 2A » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable, il contient 5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose et oxyde de fer rouge. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30.

10 mg /12,5 mg : chaque comprimé est orange, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3A » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable, il contient 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30.

5 mg /25 mg : chaque comprimé est blanc ou presque blanc, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 2V » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable, il contient 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose et lactose. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30.

10 mg /25 mg : chaque comprimé est rose, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3V » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable, il contient 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose et oxyde de fer rouge. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: Ramipril

Nom chimique:

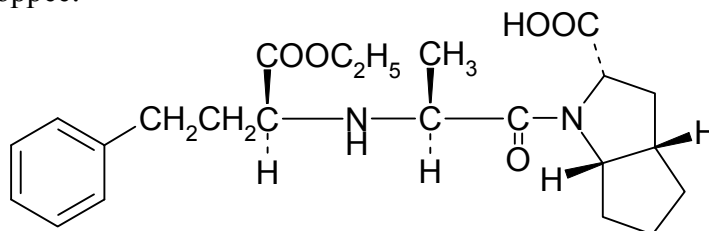
Nom chimique de la société: 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo-[3.3.0]octane-3-acide carboxylique

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 g/mol

Formule développée:



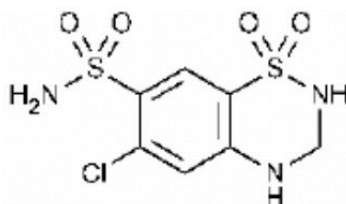
Propriétés physicochimiques: Le ramipril est une poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C. Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

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 : 297,72 g/mol

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

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 Pharmascience inc. RAMIPRIL-HCTZ à 10 mg/25 mg contre le produit de référence, ALTACE[®] HCT à 10 mg/25 mg, 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 , Sanis Health Inc. NB, 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, Sanis Health Inc. NB, Canada

†ALTACE® HCT, Sanofi-Aventis Canada, Laval, Québec, Canada

§ Expression de la médiane (intervalle)

ε Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

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.	P : 44/42 R : 136/134 H : 88/85 R + H : 266/257	48,2 (21 - 68)	302/232

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)
		Orale 6 semaines			
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/309/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/ MN/310/HT (Étude n° 4)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	Répondeurs : R : 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs : R + H : 5 + 25 mg/1 f.p.j. Orale 12 mois	R : 38/31 R + H < 50 semaines : 38/32 R+H > 50 semaines : 83/81	(25 - 78)	86/73
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/HCTZ 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 (HCTZ)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ 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 (HCTZ)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ 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 (N = 129)	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 (HCTZ)

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ 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 :						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	Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.		
	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 puisqu'il s'agit d'une prolongation d'étude de 1 an.			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						
	SUBSTITUTION (R + H) : 5/25 ou 10/50 mg	9/9						

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

Tableau 5 (suite)– Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ 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 R + H : 5/25 mg	38/31 83/81	166,7/102,2 167,9/102,9				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.
	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 (HCTZ)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter les monographies respectives de pms-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 bassinot 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 bassinot 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 ratons 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 préneoplasique.

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. Carré 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 Österreich* 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 : 18 septembre 2013, numéro de contrôle: 166851, Sanofi-Aventis Canada inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrRAMIPRIL-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 :

RAMIPRIL-HCTZ réduit une tension artérielle élevée.

Les effets de ce médicament :

RAMIPRIL-HCTZ contient une combinaison de 2 médicaments, le ramipril et l'hydrochlorothiazide :

- Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicamenteux a un suffixe en « -PRIL ». Il agit pour abaisser votre tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, un médicament qui aide à uriner. Cela abaisse aussi la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la contrôler. Par conséquent, il est important de continuer à prendre RAMIPRIL-HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas RAMIPRIL-HCTZ si :

- Vous êtes allergique au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout ingrédient non médicamenteux de la formulation. Vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfonamides (sulfamides); la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicamenteux avec un suffixe en « -MIDE »
- Vous avez déjà éprouvé une réaction allergique (oedème de Quincke) avec enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou avaler, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA ou sans cause connue. Ne manquez pas de le dire à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé.
- Vous avez reçu un diagnostic d'oedème de Quincke héréditaire : un risque accru de réaction allergique transmis dans la famille. Il peut être déclenché par divers facteurs comme une opération, un rhume ou des procédures dentaires.

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise de RAMIPRIL-HCTZ pendant la grossesse peut causer des lésions au fœtus et même sa mort.
- Vous allaitez. RAMIPRIL-HCTZ est excrété dans le lait maternel.
- Vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des 2).
- Vous avez des difficultés à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Vous souffrez d'hypotension (basse pression).
- Vous prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène et vous êtes atteint de diabète et/ou d'une maladie rénale.

L'ingrédient médicamenteux est :

ramipril et hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose et lactose. Les teneurs de 5 mg/12,5 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge. La teneur de 10 mg/12,5 mg contient également de l'oxyde de fer jaune.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes Mise en garde et précaution- Grossesse

Vous ne devez pas utiliser RAMIPRIL-HCTZ si vous êtes enceintes. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez RAMIPRIL-HCTZ, arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

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

- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez une insuffisance cardiaque.
- Vous avez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- Vous avez le diabète, une maladie hépatique ou rénale.
- Vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérese des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang);
- Vous êtes allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, ou à la pénicilline.

- Vous avez récemment reçu, ou prévoyez de recevoir, un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe.
- Vous avez un lupus ou la goutte.
- Vous êtes atteint(e) du phénomène de Raynaud (maladie causée par une mauvaise circulation du sang dans les extrémités [les doigts et les orteils]). La prise du médicament pourrait déclencher ou aggraver cette maladie.
- Vous avez une sclérodermie (maladie qui peut causer l'épaississement, le durcissement ou le rétrécissement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes).
- Vous souffrez de déshydratation ou d'un excès de vomissements, de diarrhée ou de transpiration.
- Vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques, ou un diurétique d'épargne potassique (un type de diurétique particulier).
- Vous suivez un régime faible en sel.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous avez moins de 18 ans.
- Vous prenez actuellement un médicament contenant de l'aliskirène. L'utilisation de RAMIPRIL-HCTZ en combinaison avec un médicament contenant de l'aliskirène n'est pas recommandée.

Votre médecin pourrait vous faire passer régulièrement des prises de sang ou mesurer souvent votre tension artérielle afin de surveiller l'état de votre santé, de votre foie et de vos reins.

L'hydrochlorothiazide dans RAMIPRIL-HCTZ peut causer des troubles visuels soudains :

- **Myopie** : déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée.
- **Glaucome** : pression oculaire accrue, douleur oculaire. Faute de traitement, il peut en résulter une perte de vision permanente.

Ces troubles visuels sont reliés à la prise de RAMIPRIL-HCTZ et peuvent se développer quelques heures à quelques semaines après avoir commencé à prendre ce médicament.

Vous pouvez devenir sensible au soleil en prenant RAMIPRIL-HCTZ . L'exposition à la lumière du soleil doit être minimisée jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous vous préparez à une opération et qu'un anesthésiant doit vous être administré, ne manquez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez RAMIPRIL-HCTZ .

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention spéciale, attendez de savoir comment vous réagissez à RAMIPRIL-HCTZ . Vous pouvez éprouver des vertiges, des étourdissements ou vous évanouir, surtout après avoir pris la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, il peut y avoir des interactions avec d'autres médicaments. Indiquez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, minéraux, suppléments naturels ou remèdes sans ordonnance.

Les produits suivants peuvent interagir avec RAMIPRIL-HCTZ :

- Corticotrophine (ACTH) utilisée pour traiter le spasme infantile.
- Alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments antidouleur puissants). Ces agents peuvent causer une baisse de tension artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Antidépresseurs, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), y compris citalopram, escitalopram et sertraline.
- Résines séquestrant les acides biliaires, utilisées pour abaisser le cholestérol.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Médicaments qui ralentissent ou accélèrent le mouvement intestinal, y compris l'atropine, la métoclopramide et le dompéridone.
- Diurétiques (médicaments qui aident à uriner) et diurétiques d'épargne potassique (tels que la spironolactone, le triamterène et l'amiloride).
- Digoxine, un médicament pour le coeur.
- Lithium, utilisé pour traiter la dépression bipolaire.
- Médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux.
- Acide acétylsalicylique
- Sympathomimétiques présents dans certains décongestionnants ou médicaments contre la toux ou le rhume.
- Nitrates
- Héparine
- Procaïnamide, cytotatiques et autres produits dont l'emploi pourrait modifier les résultats normalement prévus à la suite d'une prise de sang de routine.
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide.
- Corticoïdes utilisés pour traiter les douleurs et enflures articulaires, ou pour d'autres problèmes médicaux.
- Agents antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, sel de table ou laxatifs.
- Médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et les enflures. Des exemples en sont l'ibuprofène, le naxoprène et le célécoxib.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Autres médicaments pour abaisser la tension artérielle. Lorsqu'ils sont pris en combinaison avec psm-RAMIPRIL-HCTZ, ils peuvent causer une tension artérielle excessivement basse.
- Myorelaxants (relaxants musculaires) utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.
- Médicaments contenant de l'aliskirène.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

RAMIPRIL-HCTZ n'est pas recommandé comme thérapie initiale. Vous devez d'abord être stabilisé(e) pour les ingrédients médicinaux individuels (le ramipril et l'hydrochlorothiazide) de RAMIPRIL-HCTZ. Si votre posologie correspond aux formes posologiques de RAMIPRIL-HCTZ, votre médecin peut vous prescrire RAMIPRIL-HCTZ à prendre une fois par jour (au lieu de prendre chaque ingrédient médicinal en tant que pilule distincte).

Prenez RAMIPRIL-HCTZ en suivant exactement votre ordonnance. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

En général, il est recommandé de prendre la dose quotidienne le matin.

On peut prendre RAMIPRIL-HCTZ avec ou sans nourriture. Si RAMIPRIL-HCTZ occasionne des troubles gastriques, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

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

Dose habituelle pour un adulte

La dose habituelle quotidienne est un comprimé de RAMIPRIL-HCTZ de 2,5 mg/12,5 mg. La dose quotidienne maximale de RAMIPRIL-HCTZ est de 10 mg /50 mg.

Surdose

En cas de surdose, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le département d'urgence de votre hôpital, ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre votre dose dans la journée, poursuivez en prenant votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements, difficulté à maintenir votre équilibre en position debout
- somnolence, fatigue, faiblesse
- toux

- éruptions cutanées
- maux de têtes
- douleur abdominale, troubles gastriques, diminution de l'appétit, constipation
- douleurs musculaires
- rougeur au visage
- congestion du nez ou des sinus, bronchite, enflure des ganglions lymphatiques ;
- ulcères buccaux, douleurs à la langue
- fatigue inhabituelle
- troubles de l'attention
- difficulté à dormir
- difficultés d'ordre sexuel, impuissance ou baisse de la libido
- grossissement des seins chez l'homme
- altérations de la vision, de l'ouïe, du goût ou de l'odorat
- perte des cheveux
- altérations visuelles (conjonctivite, sécrétions lacrimales réduites, vision jaune)
- inflammation ou gonflement des glandes salivaires
- faiblesse ou raideur musculaire

Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, dites-le à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

RAMIPRIL-HCTZ peut occasionner des résultats anormaux dans vos analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent Basse tension artérielle : un étourdissement, un évanouissement, ou une sensation de tête légère peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>Diminution ou augmentation de la concentration de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise</p>		✓	
<p>Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, effet oculaire, démangeaisons ou fièvre</p>			✓
	Douleurs abdominales	✓	
<p>Peu fréquent</p>	Douleurs thoraciques		✓
	Palpitation, battement de coeur rapide		✓
<p>Crise cardiaque : douleur à la poitrine, perte de conscience, transpiration abondante, nausées ou palpitations</p>			✓
<p>Accident vasculaire cérébral : faiblesse soudaine ou paralysie d'un côté du corps, difficultés d'élocution, problèmes visuels, maux de tête, étourdissements</p>			✓
<p>OEdème de Quincke intestinal : douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements)</p>			✓
<p>Changement de l'humeur (dépression ou tristesse), nervosité, agitation, confusion</p>			✓
<p>Aggravation de l'asthme</p>			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>Troubles rénaux : miction réduite, nausée, vomissements, enflure des extrémités, fatigue</p>		✓	
<p>Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausée, vomissements, perte d'appétit</p>		✓	
<p>Augmentation de la glycémie : miction fréquente, soif et faim</p>	✓		
<p>Déséquilibre des électrolytes : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers</p>		✓	
<p>Rare</p>	<p>Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse</p>	✓	
	<p>Diminution des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux</p>		✓
<p>Très rare</p>	<p>Nécrolyse épidermique toxique : desquamation sévère de la peau, particulièrement dans la bouche et les yeux</p>		✓
<p>Inconnu</p>	<p>Troubles oculaires : - Myopie : déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée - Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire</p>		✓
	<p>Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement</p>		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale durable, qui s'aggrave lorsque vous vous étendez, nausée, vomissements		✓	

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 le promoteur, Sanis Health Inc., au 1-866-236-4076, E: quality@sanis.com

Ce dépliant a été rédigé par
Sanis Health Inc.
Dieppe, New Brunswick
Canada,
E1A 1P2

Dernière révision : 28 juillet 2014

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 entre 15 et 25 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES 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.