

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup> **RAMIPRIL**

**Capsules de ramipril, norme du fabricant**

**1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg**

**INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE**



Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4705 rue Dobrin  
Saint-Laurent, Québec  
H4R 2P7  
[www.sivem.ca](http://www.sivem.ca)

Date de révision:  
26 avril 2018

Numéro de contrôle: 214804

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	24
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE.....	37
RÉFÉRENCES.....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>45</b>

**Pr RAMIPRIL**  
Capsules de ramipril, norme du fabricant

**PARTIE I : RENSEIGNEMENT POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Capsules dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	Lactose monohydraté (séché par atomisation), stéarate de magnésium, talc, capsules de gélatine vides.  - Capsule à 1,25 mg : oxyde de fer jaune et dioxyde de titane  - Capsule à 2,5 mg : oxyde de fer jaune, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 28 et dioxyde de titane  - Capsule à 5 mg : AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1 et dioxyde de titane  - Capsule à 10 mg : AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, oxyde de fer noir et dioxyde de titane

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

L'emploi de RAMIPRIL (ramipril) est indiqué dans les cas suivants :

- **Traitement de l'hypertension essentielle**

Il peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques ou la fêlodipine, un inhibiteur calcique.

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

**Personnes âgées (> 65 ans)**

Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne

peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes plus âgées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de RAMIPRIL chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, RAMIPRIL n'est pas indiqué chez cette population de patients.

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke; héréditaire/idiopathique, ou d'œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA;
- chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent);
- chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinentes sur le plan hémodynamique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Insuffisance rénale);
- chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables;
- en association avec le sacubitril/valsartan à cause d'un risque accru d'œdème de Quincke;
- en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de
  - diabète sucré (de type 1 ou 2)
  - insuffisance rénale modérée ou grave ( $DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )
  - hyperkaliémie ( $> 5 \text{ mMol/L}$ )
  - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension

(voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale; voir aussi la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]);

- en association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients souffrant de :
  - diabète avec lésion aux organes cibles
  - insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ )
  - hyperkaliémie ( $> 5 \text{ mMol/L}$ )
  - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension;

(voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale; voir aussi la section

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]);

- 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. 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 de faible densité avec le sulfate de dextrane (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. En cas de grossesse, le traitement par RAMIPRIL doit être interrompu le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes).**

### Généralités

#### **Toux**

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

#### **Conduite d'un véhicule ou exécution d'autres activités comportant des risques**

Certains effets indésirables (p. ex., certains symptômes d'une baisse de la tension artérielle, comme la sensation ébrieuse, les étourdissements ou la syncope) peuvent altérer la concentration et le temps de réaction du patient, et peuvent, par conséquent, constituer un risque lorsque ces facultés ont une importance particulière (p. ex., lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

#### **Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)**

Il existe des preuves que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril, ou ARA en concomitance 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 l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation du ramipril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de RAMIPRIL en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril, en concomitance avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Système cardiovasculaire**

### **Sténose aortique**

Théoriquement, 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 de ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du SRA, notamment en présence d'hypertension grave ou maligne, ou chez des patients qui présentent une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (p. ex., sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinentes sur le plan hémodynamique. Tous les patients doivent être avisés de la possibilité d'une chute de tension artérielle, auquel cas ils doivent consulter leur médecin.

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 RAMIPRIL que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la TA et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la TA pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Étant donné la possibilité d'une chute de la TA chez ces patients, le traitement par RAMIPRIL 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. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui

administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à poursuivre le traitement, qui peut habituellement être repris sans difficulté lorsque la tension artérielle remonte après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois envisager une diminution des doses de RAMIPRIL ou du diurétique administré en association.

RAMIPRIL peut altérer la vigilance et/ou la réactivité du patient, surtout au début du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Aviser le patient d'en faire part à son médecin s'il éprouve une sensation ébrieuse, surtout durant les premiers jours de traitement par RAMIPRIL. De plus, il faut dire aux patients d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Hyperkaliémie et association avec des diurétiques d'épargne potassique**

Au cours d'essais cliniques, on a observé des concentrations élevées de potassium sérique ( $\geq 5,7$  mEq/l) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par le 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'apparition d'une hyperkaliémie peuvent inclure les suivants : insuffisance rénale, diabète sucré et usage concomitant de médicaments pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à une augmentation du potassium sérique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec des médicaments).

### **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, et on ne peut exclure une relation causale avec le ramipril. 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 un collagénose préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodémie), ou chez ceux traités avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le profil hématologique. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants liés au médicament [ $< 1$  %], Système sanguin).

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 observés après la commercialisation du produit).

### **Fonctions hépatique et biliaire**

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire 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. Dans la plupart des cas, ces anomalies sont disparues après l'arrêt du traitement.

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

Aucun essai adéquat n'a été réalisé chez des patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. Chez les patients présentant une atteinte hépatique, la réponse au traitement par RAMIPRIL peut être accrue ou réduite. En outre, chez les patients qui présentent une grave cirrhose accompagnée d'œdème ou d'ascites, le SRA peut-être activé de manière importante. RAMIPRIL doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant de commencer le traitement et surveiller de près la réponse et les effets métaboliques du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et affections particulières, Insuffisance hépatique).

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à 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 inexplicable. Les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de la concentration des enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

### **Système immunitaire**

#### **Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités**

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris du ramipril.

On a signalé de l'œdème de Quincke potentiellement fatal chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris RAMIPRIL. L'incidence globale est de 0,1 à 0,2 %. On a signalé de l'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA.

L'œdème de Quincke associé à une atteinte laryngée peut être fatal. En cas de stridor laryngé, ou d'œdème de Quincke au visage, aux extrémités, aux lèvres, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par RAMIPRIL sans tarder, traiter le patient de façon adéquate selon les normes de soins et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Si l'œdème 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 (notamment, mais pas uniquement, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 ml d'une solution d'adrénaline à 1:1 000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques, Hypertension essentielle et Effets indésirables peu courants liés au médicament observés au cours des essais cliniques [ $< 1\%$ ], Organisme entier).

### **Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)**

Les patients prenant en concomitance un inhibiteur de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex., sitagliptine) ou de l'endopeptidase neutre peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke. Il faut user de prudence quand on instaure un traitement avec un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de la NEP ou vice-versa (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan**

On a rapporté un risque potentiel accru d'œdème de Quincke avec l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et des inhibiteurs de l'ECA (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Œdème de Quincke – intestin**

Un œdème de Quincke touchant l'intestin a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes se sont résorbés à l'arrêt du traitement.

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

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

Un œdème de Quincke, y compris un œdème laryngé, peut survenir en particulier après l'administration de la première dose de RAMIPRIL.

### **Réactions anaphylactoïdes lors de l'exposition à des membranes synthétiques**

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) qui recevaient en concomitance un inhibiteur de l'ECA. L'emploi de RAMIPRIL est donc contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'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 d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextrane. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphaérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions. L'emploi de RAMIPRIL est donc contre-indiqué chez les patients en séance d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextrane (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Si un tel traitement est nécessaire, on doit envisager d'utiliser un autre type d'aphérèse ou une classe d'antihypertenseurs différente.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation**

On a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée mettant la vie en danger chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.). Chez ces patients, l'interruption temporaire des inhibiteurs de l'ECA durant  $\geq 24$  heures avant la désensibilisation a permis d'éviter ce type de réaction, qui pouvait réapparaître lors de nouvelle provocation accidentelle.

### **Réactions vasomotrices (nitritoïdes) – Or**

De rares cas de réactions vasomotrices (dont les symptômes incluent la rougeur du visage, la nausée, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients recevant de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en même temps qu'un inhibiteur de l'ECA, dont RAMIPRIL (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Considérations périopératoires**

### **Chirurgie et anesthésie**

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

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a entraîné des changements de la fonction rénale chez les personnes prédisposées. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du SRAA, comme ceux présentant une sténose artérielle rénale bilatérale, une sténose artérielle rénale unilatérale sur rein unique, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des médicaments qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter le risque davantage, et il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement diurétique.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – incluant RAMIPRIL – ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète

sucré (de type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA, ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris RAMIPRIL, en association avec un ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué chez les patients souffrant de diabète avec des lésions aux organes cibles, d'une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), d'hyperkaliémie (> 5mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

L'utilisation de RAMIPRIL doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

RAMIPRIL doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, qui pourraient nécessiter des doses réduites ou moins fréquentes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale lorsqu'on le juge nécessaire.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer morbidité et mortalité fœtale et néonatale. En cas de grossesse, il faut interrompre le traitement par RAMIPRIL le plus tôt possible, et si cela est approprié, commencer un traitement de remplacement. Chez les patientes qui tentent de concevoir, il faut remplacer l'ECA par un autre antihypertenseur dont l'innocuité durant la grossesse est établie.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse est contre-indiquée.

On a également signalé des cas de naissance prématurée, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, par suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

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, y compris l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios présumément 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.

Il faut étroitement surveiller, chez les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA, l'apparition possible d'une hypotension, d'une oligurie ou d'une hyperkaliémie. En cas

d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la TA et l'irrigation rénale. Une exsanguino-transfusion ou une dialyse pourraient être nécessaires, afin d'augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.

On ignore si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

### **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 gravides à des doses qui représentaient respectivement 2 500, 6,25 et 1 250 fois la dose maximale chez l'humain. Chez les rates, la dose la plus élevée (1 000 mg/kg) a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les mères lapines, on a rapporté de la mortalité (doses  $\geq$  100 mg/kg) ainsi qu'une perte pondérale et chez les mères macaques, de la mortalité (dose  $\geq$  50 mg/kg), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

### **Femmes qui allaitent**

On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'emploi de RAMIPRIL est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la section CONTREINDICATIONS).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, RAMIPRIL n'est pas indiqué chez cette population de patients.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes plus âgées. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et affections particulières, Personnes âgées).

## **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. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente en début traitement, ainsi que chez les patients :

- qui présentent une insuffisance rénale ou
- un collagénose préexistantes (p. ex., lupus érythémateux ou sclérodermie) ou;
- qui prennent d'autres médicaments pouvant modifier le profil sanguin (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions avec des médicaments – Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres médicaments pouvant modifier le profil sanguin).

### **Surveillance du bilan rénal**

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

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

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque;
- patients atteints d'une affection rénovasculaire (sténose artérielle rénale athéroscléreuse et dysplasie fibromusculaire);
- patients présentant une atteinte rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein;
- patients âgés.

### **Surveillance des électrolytes**

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de potassium et de sodium. De plus, on doit assurer une surveillance plus fréquente du taux de potassium sérique chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Comme RAMIPRIL est un antihypertenseur, les effets indésirables les plus courants qu'il peut entraîner sont directement liés à son effet hypotenseur.

On a évalué l'innocuité à long terme du ramipril administré en monothérapie chez des patients hypertendus. Les effets indésirables graves signalés les plus fréquemment ont été l'infarctus du myocarde (0,3 %); l'œdème (0,2 %); l'hypotension (0,1 %); l'accident vasculaire cérébral (0,1 %); et la syncope (0,1 %). Un œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %) et dyspnée (1,1 %). L'arrêt du traitement s'est avéré nécessaire chez 0,8 % des patients traités par le ramipril en raison des effets indésirables. Environ 1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs réalisés en Amérique du Nord ont dû interrompre leur traitement en raison d'une toux.

Les effets indésirables observés chez > 1 % des patients traités par le ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (étude AIRE) et pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai ont été les suivants : hypotension, augmentation de la toux, étourdissements et vertiges, nausées et vomissements, angine de poitrine, hypotension orthostatique, syncope, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque grave ou résistante, infarctus du myocarde, vomissements, céphalées, anomalies de la fonction rénale, douleurs

thoraciques anormales et diarrhée. Il a fallu interrompre le traitement en raison des effets indésirables chez 36,7 % des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et qui recevaient le ramipril comparativement à 40,8 % des patients qui recevaient le placebo.

Le profil d'innocuité du ramipril chez les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires (étude HOPE) concordait avec les résultats du programme de pharmacovigilance. Les motifs d'abandon du traitement ont été la toux (ramipril : 7,3 % ; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 % ; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 % ; placebo : 0,2 %).

### **Effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans un contexte très particulier, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

#### **Hypertension essentielle**

On a évalué l'innocuité du ramipril chez plus de 4 000 patients hypertendus. Environ 500 patients âgés ont participé à des essais comparatifs. L'innocuité à long terme a été évaluée chez près de 700 patients traités durant au moins 1 an. La fréquence des EI n'était pas plus élevée chez les patients âgés recevant la même dose quotidienne. La fréquence générale des EI n'était ni reliée à la durée du traitement ni à la dose quotidienne totale.

Dans le cadre des essais cliniques comparatifs contre placebo réalisés en Amérique du Nord, portant sur le traitement de l'hypertension par le ramipril administré en monothérapie (n = 972), on a signalé les EI graves suivants : infarctus du myocarde (0,3 %), œdème (0,2 %), hypotension (0,1 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), syncope (0,1 %). Parmi tous les patients ayant pris du ramipril (n = 1 244), l'œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique.

Au cours des essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus qui ont reçu du ramipril en monothérapie pendant plus de 1 an (n = 651), les EI les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %), dyspnée (1,1 %). L'arrêt du traitement s'est avéré nécessaire chez cinq patients (0,8 %) en raison des EI.

Dans le cadre d'essais comparatifs contre placebo, on a observé un excès d'infections des voies respiratoires supérieures et de syndrome grippal dans les groupes recevant le ramipril. Ces essais ayant été réalisés avant que la relation existante entre la toux et les inhibiteurs de l'ECA n'ait été reconnue, il est possible que dans certains cas, la toux ait été causée par le ramipril. Dans un essai ultérieur, d'une durée d'un an, on a observé une augmentation de la toux chez presque 12 % des patients traités par le ramipril, et on a dû interrompre le traitement chez environ 4 % d'entre eux. L'arrêt du traitement s'est avéré nécessaire, en raison de la toux, chez environ 1 %

des patients traités par le ramipril en monothérapie dans le cadre des essais comparatifs réalisés en Amérique du Nord (n = 972). Toujours à cause de la toux.

### Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans le cadre d'un essai clinique comparatif, on a administré ramipril à 1004 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde peu auparavant. Dans les 2 groupes, le groupe expérimental et le groupe placebo, on a observé que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, la maladie vasculaire périphérique et l'infection des voies urinaires étaient plus fréquents chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes. Quant aux troubles gastrointestinaux, ils étaient plus fréquents chez les patients âgés qui prenaient du ramipril. D'autre part, la toux et l'hypotension étaient plus fréquentes chez les femmes qui recevaient le ramipril.

Les tableaux ci-dessous présentent les EI (sauf les anomalies de laboratoire) pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai et qu'on a observés chez > 1 % des patients stabilisés présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque et traités par ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde. Les données sur l'incidence proviennent de l'étude AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), le suivi a duré de 6 à 48 mois (suivi moyen de 15 mois).

**Tableau 1 : Pourcentage des patients présentant des effets indésirables ayant un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai – Essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)**

Effet indésirable	Ramipril (n=1004)	Placebo (n=982)
Hypotension	10,7	4,7
Augmentation de la toux	7,6	3,7
Étourdissements, vertige	5,6	3,9
Nausées, vomissements	3,8	1,9
Angine de poitrine	2,9	2,0
Hypotension orthostatique	2,2	1,4
Syncope	2,1	1,4
Insuffisance cardiaque	2,0	2,2
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	2,0	3,0
Infarctus du myocarde	1,7	1,7
Vomissements	1,6	0,5
Céphalées	1,2	0,8
Anomalie de la fonction rénale	1,2	0,5
Douleurs thoraciques anormales	1,1	0,9
Diarrhée	1,1	0,4

**Tableau 2: Pourcentage des patients présentant des effets indésirables graves ayant un lien causal possible avec le médicament à l'essai – Essai avec témoins placebo sur la mortalité (AIRE)**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Ramipril (n=1004)</b>	<b>Placebo (n=982)</b>
Hypotension	3,0%	1,1%
Angine de poitrine	2,0%	1,2%
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	1,9%	2,9%
Infarctus du myocarde	1,7%	1,7%
Insuffisance cardiaque	1,5%	1,5%
Syncope	1,3%	0,8%
Douleurs thoraciques	0,7%	0,9%
Nausées	0,6%	0,5%
Vomissements	0,5%	0,1%
Étourdissements	0,5%	0,5%
Anomalie de la fonction rénale	0,5%	0,2%
Infection respiratoire	0,2%	0,0%
Hypotension orthostatique	0,2%	0,2%
Céphalées	0,1%	0,0%

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

Il a fallu interrompre le traitement à cause des effets indésirables chez 368 des 1 004 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et qui recevaient le ramipril (soit 36,7 %), comparativement à 401 patients sur les 982 qui recevaient un placebo (soit 40,8 %).

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

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

#### **Effets indésirables peu courants liés au médicament (< 1 %)**

Les EI sur les plans cliniques survenus chez moins de 1 % des patients traités par le ramipril lors des essais cliniques comparatifs sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

**Organisme entier** : œdème de Quincke

**Appareil cardiovasculaire** : angine de poitrine, arythmie, douleur thoracique, variations

orthostatiques, aggravation de troubles de la perfusion attribuable à la présence de sténoses vasculaires, bouffées vasomotrices, infarctus du myocarde, palpitations, hypotension symptomatique, syncope, tachycardie, sténose vasculaire.

**SNC** : anxiété, amnésie, confusion, convulsions, dépression, troubles de l'équilibre, perte de l'ouïe, troubles de l'ouïe, insomnie, sensation ébrieuse, nervosité, névralgie, neuropathie, paresthésie, polynévrite, agitation, troubles du sommeil, somnolence, acouphène, tremblements, vertige, troubles de la vue (y compris la vision floue).

**Peau** : réactions apparentes d'hypersensibilité (se manifestant par une urticaire, un prurit ou une éruption cutanée, accompagnés ou non de fièvre), photosensibilité, purpura.

D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : érythrodermie/ dermatite exfoliatrice, éruption maculopapuleuse, exanthème maculopapuleux, onycholyse, onycholyse et exanthème psoriasiforme).

**Appareil digestif** : malaises abdominaux, douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques évoquant une pancréatite), anorexie, constipation, diarrhée, troubles digestifs, diminution de l'appétit, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastrite, gastroentérite, glossite, élévation des concentrations d'enzymes pancréatiques, augmentation de la salivation, angio-œdème de l'intestin, nausées, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), altération du goût, douleurs abdominales supérieures, vomissements.

**Système sanguin** : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose).

**Appareil hépatobiliaire** : taux accru d'enzymes hépatiques ou de bilirubine conjuguée. Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, dont fait partie le ramipril, ont été associés à un syndrome qui se manifeste initialement par un ictère cholestatique, qui évolue en nécrose hépatique fulminante et qui mène (parfois) à la mort.

**Fonction rénale** : atteinte rénale, oligurie et insuffisance rénale aiguë. Élévation de la concentration d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique. Dans de rares cas, on a signalé l'aggravation d'une protéinurie préexistante (bien que les inhibiteurs de l'ECA abaissent généralement la protéinurie) ou une augmentation de la diurèse (liée à une amélioration du rendement cardiaque).

**Appareil respiratoire** : bronchite, bronchospasme (y compris une aggravation de l'asthme), augmentation de la toux, congestion nasale, sinusite.

**Autres** : arthralgie, arthrite, conjonctivite, humeur dépressive, dyspnée, œdème, épistaxis, impuissance, augmentation de la transpiration, perte gustative, malaise, crampes musculaires, myalgie, baisse de la libido, dysfonction érectile transitoire, gain pondéral.

On a rapporté un syndrome se manifestant par des symptômes tels que la fièvre, la vasculite, la myalgie, l'arthralgie ou l'arthrite, une vitesse de sédimentation des hématies élevées, une

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

### **Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**

On a rapporté les anomalies suivantes dans les résultats hématologiques et biochimiques : diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine ou de l'hématocrite; élévations des enzymes hépatiques, de la bilirubine sérique, de l'acide urique et du glucose sanguin; hyponatrémie; hausse de la créatinine; hausse de l'azote uréique du sang; protéinurie et élévations importantes du potassium sérique.

### **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**

**Organisme entier** : réactions anaphylactiques, œdème de Quincke (des cas mortels ont été signalés), fatigue.

**Appareil cardiovasculaire** : troubles vasculaires cérébraux (y compris les accidents ischémiques cérébraux et les accidents ischémiques transitoires).

**SNC** : troubles de l'attention, sensation de brûlure (principalement au niveau de la peau du visage ou des extrémités), altération de la psychomotricité (réactions défaillantes), déclenchement ou aggravation du phénomène de Raynaud, et perturbation de l'odorat.

**Peau** : érythème polymorphe, exacerbation du psoriasis, exanthème lichéniforme et pemphigoïde, élanthème pemphigoïde, pemphigus, alopecie réversible, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

**Système endocrinien** : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

**Appareil digestif** : stomatite aphteuse

**Système sanguin** : dépression de la moelle osseuse, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose) et pancytopénie.

**Appareil hépatobiliaire** : insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique ou cytolytique, hépatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), cas isolés de lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

**Modifications des résultats d'essais de laboratoire** : diminution de la natrémie.

**Autres** : gynécomastie, présence d'anticorps antinucléaires (AAN).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions avec des médicaments

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Acénocoumarol</b>	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Dans le cadre d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol. Les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
<b>Agents provoquant la libération de rénine</b>	C	Augmentation de l'effet antihypertenseur	Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques) augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
<b>Agents augmentant la concentration sérique de potassium</b>	EC	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir.	Il faut réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres produits médicinaux pouvant accroître la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration sérique de potassium, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative, parfois grave, de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).
<b>Alcool</b>	C	Augmentation de la vasodilatation.	L'alcool peut accroître l'effet de RAMIPRIL.

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin</b>	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
<b>Antiacides</b>	EC	Aucun effet	Dans le cadre d'un essai croisé ouvert randomisé portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.
<b>Antidiabétiques</b> (p. ex., insuline et sulfonylurées)	EC	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.	Il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Traitement diurétique concomitant</b>	EC	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 au minimum 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 RAMIPRIL. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ de RAMIPRIL et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance avec RAMIPRIL.
<b>Thérapie de désensibilisation</b>		Le risque et la gravité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	On présume que cet effet pourrait également se produire en relation avec d'autres allergènes.
<b>Digoxine</b>	EC	Dans le cadre 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.	
<b>Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)</b>		Les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou vice-versa (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou).

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène</b>	EC, C		<p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, comme RAMIPRIL, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'utilisation de RAMIPRIL en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>De plus, la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme RAMIPRIL, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).</p>
<b>Or</b>	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, des nausées, 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.	
<b>Héparine</b>	T	Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible.	

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Lithium</b>	EC	On a observé une augmentation de la concentration sérique de lithium ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.
<b>Inhibiteurs de mTOR p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus</b>	C	On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« mammalian target of rapamycin » : cible mammalienne de la rapamycine).	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou vice-versa (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
<b>Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)</b>	T	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
<b>Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique</b>	EC	L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS augmente le risque d'aggravation d'une atteinte rénale et peut causer une hausse du potassium sérique	Éviter dans la mesure du possible. Sinon, il est recommandé de surveiller de près la créatinine sérique, le potassium et le poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. Augmenter la dose au besoin ou cesser le traitement par les AINS.

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaire
<b>Autres agents exerçant un effet antihypertenseur</b> (p. ex., dérivés nitrés)	T	Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.	
<b>Sel</b>	T	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur.	
<b>Vasopresseurs sympathomimétiques</b>		Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertenseur de RAMIPRIL.	Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance.
<b>Warfarine</b>	EC	L'administration concomitante de RAMIPRIL et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.	

C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### **Hypertension essentielle**

La posologie de RAMIPRIL doit être individualisée. Il faut prendre en compte les antihypertenseurs pris récemment, le niveau d'hypertension du patient et son degré de restriction en sel. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en association avec RAMIPRIL.

#### *Monothérapie*

En l'absence de diurétiques, on recommande de commencer le traitement par RAMIPRIL à raison de 2,5 mg, une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les changements de la tension artérielle qui sont obtenus, généralement à intervalles d'au moins deux semaines. La plage posologique habituelle se situe entre 2,5 et 10 mg, une fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg.

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

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

#### *Traitement diurétique concomitant*

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

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dl), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg de RAMIPRIL, une fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. En cas de dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 2,5 mg de RAMIPRIL.

#### *Utilisation en présence d'insuffisance hépatique*

La réponse au traitement par RAMIPRIL peut être amplifiée ou diminuée. Chez ces patients, le traitement doit donc être uniquement instauré sous surveillance médicale étroite. La dose quotidienne maximale permise dans de tels cas est de 2,5 mg.

## **SURDOSAGE**

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

On possède peu de données sur le surdosage par le ramipril chez l'humain; seulement 2 cas ont été signalés.

En cas de surdosage par le ramipril, les manifestations cliniques les plus probables seraient attribuables à une hypotension grave, que l'on doit normalement traiter par remplissage vasculaire en injectant par voie intraveineuse un soluté physiologique salin.

Un surdosage pourrait provoquer une vasodilatation périphérique excessive (s'accompagnant d'hypotension marquée, de choc), une bradycardie, un déséquilibre électrolytique et une insuffisance rénale.

## **Traitement**

Détoxification de base, par exemple : lavage gastrique et administration de produits absorbants ou de sulfate de sodium (si possible dans les 30 minutes suivant l'ingestion).

En présence d'hypotension, on doit envisager d'administrer un antagoniste  $\alpha 1$ -adrénergique (p. ex. : norépinéphrine, dopamine) ou de l'angiotensine II (angiotensinamide), laquelle n'est généralement offerte que par quelques laboratoires de recherche, en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'efficacité de la diurèse forcée, de la modification du pH urinaire, de l'hémodilution ou de la dialyse pour accélérer l'élimination du ramipril ou du ramiprilate de l'organisme. Si l'on envisage néanmoins de recourir à la dialyse ou à l'hémodilution, se reporter aux sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire et Réactions anaphylactoïdes lors de l'exposition à des membranes synthétiques.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

RAMIPRIL (ramipril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Après l'administration orale, RAMIPRIL est rapidement hydrolysé en ramiprilate, le principal métabolite actif.

L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. Cette dernière stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse du taux d'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme et Hyperkaliémie et association avec des diurétiques d'épargne potassique). La diminution du taux d'angiotensine II s'accompagne d'une absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Le ramipril peut donc également inhiber la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur, ce qui peut contribuer à son effet thérapeutique.

### **Pharmacodynamie**

L'administration de RAMIPRIL à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère ou modérée entraîne une baisse de la tension artérielle, à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas de variations orthostatiques ou de changements de la fréquence cardiaque. L'hypotension orthostatique symptomatique est rare, bien qu'elle puisse se produire chez les patients qui souffrent d'un déficit hydrique ou sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans des essais à dose unique, l'administration de doses de 5 à 20 mg de ramipril abaissait la tension artérielle en une à deux heures, la réduction maximale étant atteinte trois à six heures après l'administration du médicament.

À la dose recommandée, administrée une fois par jour, les effets antihypertenseurs se sont maintenus durant 24 heures.

L'efficacité du ramipril semble similaire chez les patients âgés (plus de 65 ans) et chez les patients adultes plus jeunes recevant les mêmes doses quotidiennes.

Dans des essais comparant la même dose quotidienne de ramipril en une dose le matin ou fractionnée en deux prises par jour, la baisse de tension artérielle mesurée le matin lors du creux plasmatique était plus importante chez les patients qui avaient reçu le médicament en doses fractionnées.

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

Lorsqu'on administre RAMIPRIL en association avec un diurétique thiazidique, l'effet antihypertenseur de l'association médicamenteuse est plus grand que celui observé avec l'un ou l'autre de ces agents utilisés seul.

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

### Pharmacocinétique

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ramipril en capsules après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg, de 5 mg ou de 10 mg**

<b>Valeurs moyennes ± ÉT et (écart) n = 12 (11 sujets ont reçu la capsule dosée à 5 mg)</b>			
<b>Dose unique</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>(0-12)</sub> (ng*h/ml)</b>
Capsule à 2,5 mg	10,40 ± 6,93 (3,20 – 29,10)	0,69 ± 0,22 (0,50 – 1,25)	13,23 ± 9,34 (4,30 – 34,30)
Capsule à 5 mg	21,54 ± 8,10 (11,00 – 35,20)	0,70 ± 0,31 (0,50 – 1,50)	31,71 ± 20,57 (11,60 – 70,50)
Capsule à 10 mg	50,96 ± 22,24 (13,60 – 89,70)	0,79 ± 0,42 (0,25 – 1,50)	70,78 ± 33,65 (17,30 – 128,80)

**Absorption :**

Après l'administration orale, le ramipril est rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en une heure. Le ramipril est absorbé dans une proportion de 50 % à 60 %, et la présence de nourriture dans le tube gastro-intestinal ne modifie pas cette donnée de façon significative, bien que la vitesse d'absorption du médicament soit ralentie.

Après l'administration d'une dose unique de ramipril pouvant aller jusqu'à 5 mg, la concentration plasmatique du ramipril et celle du ramiprilate sont plus élevées que celle qui serait proportionnelle à la dose; mais si la dose est comprise entre 5 mg et 20 mg de ramipril, la concentration plasmatique de la molécule mère et celle de son métabolite actif sont proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique non linéaire observée après l'administration de doses les plus faibles de ramipril s'explique par la saturabilité de la liaison du ramiprilate à l'ECA. À l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration de ramiprilate en fonction du temps pendant 24 heures est cependant proportionnelle à la dose, dans l'intervalle posologique recommandé. La biodisponibilité absolue du ramipril est de 28 % et celle du ramiprilate de 44 %, lorsque l'on administre 5 mg de ramipril, que ce soit par voie orale ou par voie intraveineuse.

La diminution de la concentration plasmatique du ramiprilate est triphasique. La diminution initiale rapide, qui reflète la distribution du médicament, a une demi-vie de 2 à 4 heures. Le ramiprilate passe par deux phases d'élimination, en raison de la puissance de sa liaison à l'ECA et de la lenteur avec laquelle il se dissocie de l'enzyme. Pendant la phase d'élimination apparente, la demi-vie du médicament varie de 9 à 18 heures, alors qu'elle dépasse 50 heures pendant la phase terminale d'élimination. Après l'administration de multiples doses quotidiennes de 5 à 10 mg de ramipril, la demi-vie du ramiprilate était de 13 à 17 heures, mais elle était considérablement plus longue à une dose de 2,5 mg (de 27 à 36 heures).

Lorsqu'on administre le produit 1 fois par jour, l'état d'équilibre de la concentration plasmatique du ramiprilate est atteint à la quatrième dose. À l'état d'équilibre, la concentration de ramiprilate est plus élevée que celle observée après l'administration de la première dose de ramipril, et ce, particulièrement à faible dose (2,5 mg).

**Distribution :**

Après absorption, le ramipril est rapidement transformé, par hydrolyse hépatique, en son métabolite actif, le ramiprilate. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate est atteint entre deux et quatre heures après l'ingestion du médicament. La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate, de 56 %.

**Biotransformation :**

Le ramipril est presque entièrement transformé en son métabolite actif, le ramiprilate, ainsi qu'en ester dicétopipérazinique, en acide dicétopipérazinique et en dérivés glycuconjugués de ramipril et de ramiprilate, tous inactifs.

**Excrétion :**

Après l'administration orale de ramipril, environ 60 % de la molécule mère et de ses métabolites

sont excrétés dans l'urine et environ 40 %, dans les fèces. La proportion du médicament récupérée dans les fèces pourrait refléter à la fois les métabolites excrétés par voie biliaire et la fraction non absorbée du médicament. Moins de 2 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme de ramipril inchangé.

### **Populations et affections particulières**

#### **Personnes âgées :**

Une étude pharmacocinétique à dose unique, réalisée chez un petit nombre de patients âgés, a révélé que le pic sérique et l'ASC du ramiprilate sont plus élevés chez les patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Contextes particuliers, Personnes âgées [ $> 65$  ans]).

#### **Race :**

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est généralement moins important chez les personnes de race noire.

#### **Insuffisance hépatique :**

La concentration plasmatique de ramipril est environ trois fois plus élevée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients ne diffère pas de celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

#### **Insuffisance rénale :**

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à  $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , on a observé une augmentation, comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale, de la  $C_{\text{max}}$  et de l'ASC du ramipril et du ramiprilate, après l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique, *Insuffisance rénale*).

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver RAMIPRIL dans son contenant d'origine, à la température ambiante comprise entre  $15^\circ\text{C}$  et  $30^\circ\text{C}$  dans un contenant hermétique et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

RAMIPRIL (ramipril) à 1,25 mg : capsule blanc et jaune, de taille 4, portant l'inscription « APO 1.25 » à l'encre comestible noire et contenant 1,25 mg de ramipril. Offert en flacons de 100 capsules.

RAMIPRIL (ramipril) à 2,5 mg : capsule blanc et orange, de taille 4, portant l'inscription « APO 2.5 » à l'encre comestible noire et contenant 2,5 mg de ramipril. Offert en flacons de 100

et de 500 capsules et en conditionnement unitaire de 30 capsules.

RAMIPRIL (ramipril) à 5 mg : capsule blanc et rouge, de taille 4, portant l'inscription « APO 5 » à l'encre comestible noire et contenant 5 mg de ramipril. Offert en flacons de 100 et de 500 capsules et en conditionnement unitaire de 30 capsules.

RAMIPRIL (ramipril) à 10 mg : capsule blanc et bleue, de taille 4, portant l'inscription « APO 10 » à l'encre comestible noire et contenant 10 mg de ramipril. Offert en flacons de 100 et de 500 capsules et en conditionnement unitaire de 30 capsules.

### Composition

RAMIPRIL en capsules à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg contient, respectivement, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de ramipril comme ingrédient actif.

Toutes les formules de RAMIPRIL, quelle que soit la teneur, contiennent les ingrédients suivants : ramipril, lactose monohydraté (séché par atomisation), stéarate de magnésium, talc et capsules de gélatine vides.

Les capsules vides correspondant à chaque teneur de RAMIPRIL sont composées de gélatine et de colorants spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

<b>Teneur</b>	<b>Couvercle</b>	<b>Fond</b>
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 40 D&C rouge n° 28 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5 mg	FD&C bleu n° 1 AD&C rouge n° 40 D&C rouge n° 28 Jaune de quinoléine Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10 mg	FD&C bleu n° 1 AD&C rouge n° 40 D&C rouge n° 28 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

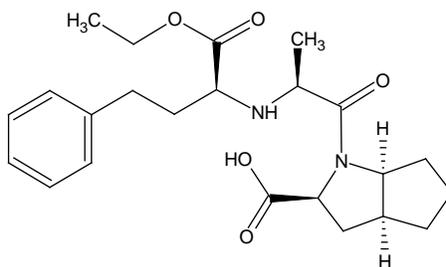
Dénomination commune : ramipril

Nom chimique : 1) acide cyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique, 1-(2-{[1-(éthoxy-carbonyl)-3-phénylpropyl]amino}-1-oxopropyl)octahydro-, (2*S*-{1[*R*\*(*R*\*)],2 $\alpha$ ,3 $\alpha\beta$ ,6 $\alpha\beta$ })-;

2) acide (2*S*,3 $\alpha$ *S*,6 $\alpha$ *S*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]alanyl]octahydrocyclo-penta[*b*]pyrrole-2-carboxylique, 1- ester éthylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; 416,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Rotation optique :  $[\alpha]_D^{24}$  : 33,2° (c = 1, solution éthanolique de HCl 0,1 M)

Description : Poudre de couleur pouvant aller du blanc au blanc cassé et dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C. La substance est légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol et dans le méthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Des études de biodisponibilité comparée ont été réalisées chez des volontaires sains et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du ramipril et de son dérivé actif, le ramiprilate, ont été mesurés et comparés, chez des sujets à jeun, après l'administration orale d'une dose unique de 3 capsules de 1,25 mg de RAMIPRIL ou d'Altace<sup>®</sup> et après l'administration orale d'une dose unique d'une capsule de 10 mg de RAMIPRIL ou d'Altace<sup>®</sup>. Les données de biodisponibilité comparées sont résumées aux tableaux suivants.

<b>Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée</b> <b>Ramipril (dose : 3 x 1,25 mg) D'après les données d'observation / sujets à jeun</b> <b>(basées sur le ramipril)</b>				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	RAMIPRIL	Altace <sup>®</sup> †		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	6,30 6,92 (44)	5,91 6,70 (51)	106,4	100,4 – 112,7
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	6,92 7,46 (40)	6,95 7,64 (44)	104,3	96,1 – 113,2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	6,89 7,56 (43)	7,30 8,18 (49)	94,5	83,5 – 107,0
T <sub>max</sub> (h)*	0,655 (32)	0,541 (31)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h)*	2,66 (58)	2,35 (45)	—	—
* Moyenne arithmétique (CV en %).				
** Selon l'estimation par les moindres carrés.				
† Altace <sup>®</sup> , fabriqué par Hoechst Marion Roussel Canada Inc., a été acheté au Canada.				

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée  
Ramipril (Dose : 3 x 1,25 mg) D'après les données d'observation / sujets à jeun  
(basées sur le ramiprilate)**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	RAMIPRIL	Altace <sup>®†</sup>		
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/ml)	89,7 93,0 (28)	90,3 92,9 (24)	99,9	96,4 – 103,6
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	174,7 183,2 (32)	179,5 190,8 (39)	97,8	91,6 – 104,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,36 3,81 (51)	3,46 3,80 (45)	97,6	90,9 – 104,8
T <sub>max</sub> (h)*	4,29 (61)	4,10 (74)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h)*	79,4 (26)	81,9 (31)	—	—
* Moyenne arithmétique (CV en %).				
** Selon l'estimation par les moindres carrés.				
† Altace <sup>®</sup> , fabriqué par Hoechst Marion Roussel Canada Inc., a été acheté au Canada.				

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée  
Ramipril (Dose : 1 x 10 mg) D'après les données d'observation / sujets à jeun  
(basées sur le ramipril)**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	RAMIPRIL	Altace <sup>®</sup> †		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	20,0 21,3 (40)	19,5 20,7 (34)	102,7	94,7 – 111,4
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	21,0 22,3 (38)	20,7 21,9 (33)	98,6	89,8 – 108,2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	23,8 26,2 (49)	24,5 26,8 (41)	97,0	82,8 – 113,5
T <sub>max</sub> (h)*	0,643 (37)	0,578 (71)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h)*	2,38 (57)	2,63 (36)	—	—
* Moyenne arithmétique (CV en %).				
** Selon l'estimation par les moindres carrés.				
† Altace <sup>®</sup> , fabriqué par Hoechst Marion Roussel Canada Inc., a été acheté au Canada.				

<b>Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée            Ramipril (Dose : 1 x 10 mg) D'après les données d'observation / sujets à jeun            (basées sur le ramiprilate)</b>				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	RAMIPRIL	Altace <sup>®†</sup>		
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/ml)	179 184 (22)	177 180 (21)	101,6	97,7 – 105,7
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	245 258 (31)	249 261 (30)	96,8	91,7 – 102,2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	17,9 19,6 (46)	16,7 18,2 (43)	107,0	98,7 – 115,9
T <sub>max</sub> (h)*	2,64 (30)	2,61 (29)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h)*	54,3 (44)	57,1 (41)	—	—
* Moyenne arithmétique (CV en %). ** Selon l'estimation par les moindres carrés. † Altace <sup>®</sup> , fabriqué par Hoechst Marion Roussel Canada Inc., a été acheté au Canada.				

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Tableau 5 : Mode d'action**

Étude	Espèce	N <sup>bre</sup> / groupe	Voie d'admi- nistration	Dose	Résultat
Inhibition des effets hypertenseurs de l'angiotensine I après l'administration de ramipril par voie orale	Rat	n = 6	orale	0,1 0,3 1,0 mg/kg	On a observé une inhibition proportionnelle à la dose d'une durée de plus de six heures.
	Chien	n = 3	orale		
Effet d'un prétraitement au ramipril sur les changements de TA induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II et de	Rat	n = 5 ou n = 6	orale	1,0 mg/kg	L'effet de l'angiotensine I et des sympathicomimétiques indirects est inhibé par le ramipril, alors que l'effet de l'angiotensine II et des sympathicomimétiques

Étude	Espèce	N <sup>bre</sup> / groupe	Voie d'administration	Dose	Résultat
sympathicomimétiques					directs n'est pas modifié.
Effet du ramipril sur des chiens en déplétion sodique (sous furosémide)	Chien	n = 6	orale	10 mg/kg	L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, induite par le ramipril, est accrue par le furosémide; le ramipril n'a aucun effet sur la fréquence cardiaque.
Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA par le ramipril	Poumon de lapin		<i>in vitro</i>		IC <sub>50</sub> = 26 ± 8 nmol/l
Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance vasculaire rénale et la tension artérielle	Rat	n = 5	intra-artérielle	0,1 mg/kg	Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance vasculaire rénale plus importantes que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; le captopril a entraîné une diminution de la TA générale, mais pas le ramipril.

**Tableau 6 : Effet sur la tension artérielle**

Modèle d'hypertension	Espèce	N <sup>bre</sup> / groupe	Voie d'administration	Dose	Durée	Résultats
Rats spontanément hypertendus	Rat	n = 5	orale	1 mg/kg 0,01- 0,1- 1,10 mg/kg /j	court terme 5 semaines	Chute significative de la TA (toutes doses) durant : 2 semaines (long terme) 72 h (court terme)
Hypertension rénale périnéphritique (sans augmentation de l'activité de la rénine plasmatique)	Chien	n = 5	orale	10 mg/kg 1 mg/kg/j	court terme 5 jours	Chute significative de la TA générale
Hypertension 2 reins, 1 clip	Rat	n = 8	orale	1,10 mg/kg	court terme	Normalisation de la tension artérielle
Déblocage d'un						Prévention complète

pédicule rénal obstrué	Rat	n = 6	orale	0,1 mg/kg	court terme	de l'hypertension
------------------------	-----	-------	-------	-----------	-------------	-------------------

**Tableau 7 : Pharmacocinétique et biodisponibilité**

Paramètre étudié (après l'administration orale de ramipril)	Résultats		
	Rat (2 mg/kg)	Chien (2 mg/kg)	Humain (10 mg)
Absorption intestinale de [ $C^{14}$ ]ramipril	56 %	43 %	56 %
Pic sérique de radioactivité	0,5 h	0,5-1 h	0,3 h
$t_{1/2}$ de radioactivité sérique	0,6 h	1,0 h et 3,8 h (biphasique)	0,5 h et 2,9 h (biphasique)
Distribution de la radioactivité	Forte concentration dans le foie, les reins et particulièrement les poumons. Fœtus total : 0,05 % Lait : 0,25 %	—	—
Liaison aux protéines plasmatiques (concentration allant de 0,01 à 10 g/ml)	Ramipril : — Ramiprilate : 41 %	Ramipril : 72 % Ramiprilate : 47 %	Ramipril : 73 % Ramiprilate : 56 %
Biotransformation	Métabolisé en ramiprilate	Métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives	
Excrétion de la radioactivité	Urine : 26 % Fèces : 71 % $t_{1/2}$ (les deux) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	Urine : 15 % $t_{1/2}$ : 9,3 h Fèces : 79 % $t_{1/2}$ : 8 h	Urine : 56 % $t_{1/2}$ : 7,2 h et 127 h Fèces : 40 % $t_{1/2}$ : 11 h et 110 h

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë :

Les valeurs de  $DL_{50}$  du ramipril en administration orale et intraveineuse (i.v.) pour chaque espèce sont résumées ci-dessous.

**Tableau 8 : Toxicité aiguë**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub>
Orale	Souris	Mâle	10 933 mg/kg
		Femelle	10 048 mg/kg
	Rat	Mâle	> 10 000 mg/kg
		Femelle	> 10 000 mg/kg
	Chien	Mâle	> 1 000 mg/kg
Intraveineuse	Souris	Mâle	1 194 mg/kg
		Femelle	1 158 mg/kg
	Rat	Mâle	688 mg/kg
		Femelle	609 mg/kg

Les symptômes observés chez la souris étaient les suivants : diminution de l'activité spontanée, accroupissement, hypothermie, dyspnée et convulsions cloniques; la mort survenait dans les 30 minutes après l'injection i.v. et dans les 24 heures après l'administration orale. Chez les survivants, les symptômes disparaissaient entre un et cinq jours après l'administration; la nécropsie ne révélait aucune anomalie chez les animaux survivants. Chez le rat, on a noté une diminution de l'activité spontanée (voie orale), alors qu'après l'administration i.v. les signes étaient semblables à ceux observés chez la souris; la dose létale était annoncée par des convulsions cloniques (voie i.v.).

**Tableau 9 - Toxicité chronique**

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Effets
<b>Souris</b>	28 jours 90 jours	2M, 2F 3M, 3F	Orale	1 000	Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite; augmentation du taux de réticulocytes; hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
<b>Rat</b>	30 jours	10-15M, 10-15F	Orale	2,5 80 2 500	Toutes les doses : diminution du poids corporel et hépatique, augmentation du poids des reins. 80 et 2500 mg/kg/j : diminution du poids du cœur. 2500 mg/kg/j : diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration de bilirubine; augmentation de l'azote uréique du sang (BUN)
<b>Rat</b>	3 mois	10-15M, 10-15F	Orale	2,5 80 500	Toutes les doses : diminution des concentrations de chlorure et de transaminase glutamique oxalo-acétique (GOT), augmentation de la concentration de phosphore et de l'azote uréique du sang (BUN).  80 mg/kg/j : diminution du poids du cœur,

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'admini- stration	Dose (mg/kg/j)	Effets
					<p>du foie et de la prostate; augmentation du poids des reins; atrophie segmentaire des tubules rénaux; augmentation de la créatinine sérique.</p> <p>500 mg/kg/j : diminution du poids du corps et du cœur, augmentation du poids des reins et des surrénales, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de la concentration de bilirubine et augmentation du nombre des segments atrophiés des tubules rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique.</p>
<b>Rat</b>	3 mois	10M, 10F	Orale	500, 1/3 Solution Ringer à boire	Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux.
<b>Rat</b>	6 mois	10-20M, 10-20F	Orale	0,1 0,25 3,2 40 500	<p>Toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur.</p> <p>≥ 40 mg/kg/j : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). Atrophie tubulaire distale, apparition d'amas fibromusculaires dans la muqueuse et la musculature gastriques, de nature non proliférative.</p>
<b>Rat</b>	6 mois	20M, 20F	Orale	3,2 40 500, 1/3 Solution Ringer à boire	Toutes les doses : formation d'amas fibromusculaires ou d'amas isolés dans la muqueuse et la musculature du fundus gastrique.
<b>Rat</b>	18 mois	20-25M, 20-25F	Orale	0,2 3,2 40 500	<p>≥ 3,2 mg/kg/j : amas fibromusculaires dans la muqueuse du fundus gastrique, foyers d'atrophie du cortex rénal, partiellement kystiques.</p> <p>≥ 40 mg/kg/j : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, cellules épithéliales dans l'urine, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des</p>

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'admini- stration	Dose (mg/kg/j)	Effets
					surrénales.
<b>Chien</b>	30 jours	2M, 2F	Orale	3,2 32	Aucune anomalie constatée.
<b>Chien</b>	3 mois	3-4M, 3-4F	Orale	3,2 32 320	320 mg/kg/j : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sériques, atteinte de l'érythroïèse, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
<b>Chien</b>	6 mois	6M, 6F	Orale	3,2 32 320	32 mg/kg/j : anémie, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/j : diminution du poids corporel, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sériques, atrophie tubulaire distale avec infiltration de cellules rondes, anémie, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
<b>Chien</b>	12 mois	6M, 6F	Orale	2,5 25 250	Toutes les doses : diminution du poids corporel. ≥ 25 mg/kg/j : anémie et leucopénie, atteinte de l'érythroïèse, augmentation des dépôts d'hémossidérine dans le foie et la rate, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. 250 mg/kg/j : élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sériques.
<b>Singe</b>	6 mois	4-5M, 4-5F	Orale	0,5 16 500	≥ 16 mg/kg/j : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, diminution du poids corporel. 500 mg/kg/j : diarrhée, anémie, augmentation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales dans l'urine.
<b>Singe</b>	6 mois	5M 5F	Orale	2 8	Aucune anomalie constatée.

**Tableau 10 - Reproduction et tératologie**

<b>Espèce</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animau x par groupe</b>	<b>Dose (mg/kg/j)</b>	<b>Durée</b>	<b>Résultats</b>
Rat (Wistar)	32M, 32F	5, 50, 500	M : 60 jours avant l'accouplement F : de 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement	≥ 50 mg/kg/j : élargissement du bassinnet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinnet du rein chez les rejetons.  500 mg/kg/j : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20F	10, 100, 1 000	Du 7 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	1 000 mg/kg/j : diminution de la consommation de nourriture chez les mères, diminution du gain pondéral chez les rejetons. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez 1 petit; difformité de l'omoplate droite chez un petit. Aucun effet tératogène.
Rat (Wistar)	20-30F	0,32 1,25 5 10 100 1 000	Du 17 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour de l'allaitement	≥ 100 mg/kg/j : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour, élargissement du bassinnet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague- Dawley)	20F	100	Du 17 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour de l'allaitement	Rejetons : élargissement du bassinnet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.
Lapin (Himalayen)	15F	0,4 1 2,5	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	0,4 mg/kg/j : 1 avortement, 1 fœtus avec hernie diaphragmatique. 1 mg/kg/j : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, 2 animaux morts, aucun gain de poids, un fœtus mort avec hydrocéphalie possible. 2,5 mg/kg/j : 2 animaux morts, aucun gain de poids, 1 fœtus avec hernie diaphragmatique, 1 cas d'aplasie de la première vertèbre cervicale avec aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire

Espèce	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/j)	Durée	Résultats
				de côtes.
Singe (Cynomolgus)	4-13F	5 50 500	Du 20 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour de gestation	Toutes les doses : aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/j : 2 avortements, 7 cas de diarrhée, 2 de vomissements et 10 de perte de poids. 50 mg/kg/j : 1 animal mort, 3 avortements, 7 cas de diarrhée, 2 de vomissements, 10 de perte de poids. 500 mg/kg/j : 3 animaux morts, 1 avortement, 4 cas de perte de poids, 4 de vomissements et 4 de diarrhée.

**Pouvoir mutagène :**

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

**Pouvoir cancérogène :**

Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence lors de l'administration du ramipril pendant 104 semaines à des souris NMRI, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/j, et à des rats Wistar, à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/j.

## RÉFÉRENCES

- 1) Benetos, A., D. Vasmant, P. Thiéry *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) Hall, A.S., C. Winter, S.M. Bogle, A.F. Mackintosh, G.D. Murray, S.G. Ball au nom du groupe de chercheurs de l'étude AIRE : « The Acute Ramipril Efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization and outcome definitions. » *J Cardiovasc Pharmacol* 1991,18(suppl. 2): S105-S109.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. *J of the Arkansas Medical Society*, février 1992, 88(9): 437-440.
- 11) Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE inhibitor Ramipril. (Traduction) *Therapiewoche Österreich* 1992, 7: 112-119.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S128-S130.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Les chercheurs de l'étude AIRE (Acute Ramipril Efficacy). « Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarctus with clinical evidence of heart failure. » *Lancet* 1993, 342 : 821-828.
- 19) Les chercheurs de l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). « Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-risk Patients. » *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 20) Monographie de produit. Altace<sup>®</sup> (Capsules de ramipril). Valeant Canada LP. Date de révision : 22 septembre 2017, Numéro de contrôle 206816.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR****Pr RAMIPRIL****Capsules de ramipril, norme du fabricant**

**Veillez lire ces renseignements attentivement avant de commencer à prendre RAMIPRIL et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et il ne vous donne pas tous les renseignements au sujet de RAMIPRIL. Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions sur votre maladie ou votre traitement ou si vous voulez savoir si de nouveaux renseignements sont disponibles sur RAMIPRIL.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT****Raisons d'utiliser ce médicament :****Hypertension (haute pression)**

RAMIPRIL fait baisser la tension artérielle. Il peut être pris seul ou en association avec un diurétique « médicament qui élimine l'eau ».

**Adopter un mode de vie sain****Maîtriser votre tension artérielle**

Il faut plus que des médicaments pour abaisser la tension artérielle. Discutez avec votre médecin des facteurs de risque associés à votre mode de vie. Vous aurez peut-être à modifier certaines de vos habitudes quotidiennes pour garder votre tension artérielle basse.

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

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, qui ne cause pas de symptôme. Le fait de vous sentir bien ne signifie pas que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez, des complications graves de la maladie peuvent survenir. Vous devez donc continuer à prendre RAMIPRIL régulièrement, comme prescrit par votre médecin.

Votre mode de vie est un élément de votre traitement aussi important que votre médicament. En collaborant avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de complications sans trop avoir à modifier votre mode de vie.

- **Alcool :** évitez les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut avoir un effet négatif sur votre tension artérielle ou augmenter le risque d'étourdissements ou d'évanouissement.

- **Alimentation :** de façon générale, évitez les aliments gras et ceux à teneur élevée en sel ou en cholestérol.
- **Tabagisme :** ne fumez pas.

**Effets de ce médicament :**

RAMIPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA, car le nom de leur ingrédient médicamenteux se termine par « -PRIL ».

Ce médicament ne permet pas de guérir la maladie dont vous souffrez, mais il aide à la maîtriser. C'est pourquoi il est important que vous continuiez à prendre RAMIPRIL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :****Ne prenez pas RAMIPRIL si :**

- vous êtes allergique au ramipril ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de sa préparation;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) s'étant manifestée par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer et à avaler, après avoir reçu un inhibiteur de l'ECA ou sans raison connue. Assurez-vous d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez déjà présenté ce type de réaction;
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire qui est associé à un risque accru de réaction allergique et qui est transmis d'une génération à l'autre. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une intervention chirurgicale ou dentaire, ou la grippe;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre RAMIPRIL durant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé et même entraîner sa mort;
- vous allaitez. RAMIPRIL passe dans le lait maternel;
- vous prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), à cause du risque accru de réaction allergique grave causant un gonflement du visage ou du cou (œdème de Quincke) quand ce médicament est pris avec RAMIPRIL;
- vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des deux);
- vous souffrez d'hypotension (basse pression).
- vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- vous prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous présentez l'une des affections suivantes :
  - diabète
  - maladie rénale
  - taux de potassium élevés
  - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle

- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA **et** vous présentez l'une des affections suivantes :
  - diabète avec lésion aux organes cibles
  - maladie rénale
  - taux de potassium élevés
  - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle
- Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicamenteux qui se termine par « **SARTAN** ».

**Ingrédient médicamenteux :**

Ramipril

**Ingrédients non médicamenteux :**

Lactose monohydraté (séché par atomisation), stéarate de magnésium, talc, capsules de gélatine vides (contenant l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, rouge allura AD, D&C rouge n°28, FD&C bleu n° 1, jaune de quinoléine et oxyde de fer noir).

**Formes posologiques :**

Capsules dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes - Grossesse**

**RAMIPRIL ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous prenez RAMIPRIL, veuillez cesser de prendre le médicament et communiquez le plus tôt possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

**AVANT de prendre RAMIPRIL, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :**

- vous êtes allergique à tout médicament pour faire baisser la tension artérielle;
- vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe;
- vous avez une sténose d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous faites du diabète ou avez une maladie du foie ou du rein;
- vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang);
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements, des épisodes de diarrhée importante ou transpirez excessivement;
- vous prenez des succédanés de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques ou un

diurétique d'épargne potassique (« médicament qui élimine l'eau ») ou d'autres produits médicamenteux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation de RAMIPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée;

- vous suivez un régime à faible teneur en sodium;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, utilisé pour abaisser la tension artérielle. RAMIPRIL est déconseillé en association avec ce type de médicament;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicamenteux qui se termine par « **-SARTAN** ». L'association avec RAMIPRIL n'est pas recommandée.
- vous prenez des médicaments tels que :
  - temsirolimus et évérolimus (utilisés pour traiter le cancer)
  - sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
  - la sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisé pour traiter le diabète de type II)
  - un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

Si vous prenez des inhibiteurs de l'ECA, tels que gabapentin, avec ces types de médicaments, cela peut augmenter votre susceptibilité à une réaction allergique (œdème de Quincke). Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant votre traitement par RAMIPRIL. Vous devez limiter le plus possible votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous devez subir une chirurgie et recevoir un anesthésique, informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez RAMIPRIL.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :**

Attendez avant d'accomplir des tâches pouvant exiger une attention particulière jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à RAMIPRIL. Des étourdissements, une sensation d'ébriété ou une syncope peuvent surtout apparaître après la prise de la première dose et après l'augmentation de la dose.

Le phénomène de Raynaud est une maladie causée par une mauvaise circulation dans les extrémités (les doigts et les orteils). La prise du médicament pourrait déclencher ou aggraver cette maladie.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par

d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec RAMIPRIL :**

- les médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique, comme les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments potassiques ou les diurétiques d'épargne potassique (« médicaments qui éliminent l'eau ») ou d'autres produits médicinaux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation de RAMIPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée;
- l'alcool;
- l'allopurinol, utilisé pour traiter la goutte;
- Médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, tels que les gliptines (par ex. sitagliptine);
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- l'or injectable, utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (« médicaments qui éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- les nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique);
- l'acide acétylsalicylique (aspirine);
- l'héparine, utilisée pour prévenir ou traiter les caillots de sang;
- les immunosuppresseurs, utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté;
- les corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaire ou d'autres affections;
- le procainamide, utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers;
- les médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer;
- Inhibiteurs du mTOR utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté (p. ex., sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer (p. ex., temsirolimus, évérolimus).
- Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

**Dose habituelle chez l'adulte :**

**Traitement de l'hypertension :** la dose de départ recommandée de RAMIPRIL est de 2,5 mg, une fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

**Patients prenant un diurétique (« médicaments qui éliminent l'eau ») ou souffrant d'une maladie rénale :** la dose de départ recommandée de RAMIPRIL est de 1,25 mg par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de RAMIPRIL, communiquez immédiatement votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant le jour, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- étourdissements, difficulté à garder l'équilibre en position debout;
- somnolence, fatigue, faiblesse;
- toux, congestion du nez ou des sinus, enflure des ganglions lymphatiques, bronchite, aggravation de l'asthme;
- éruption cutanée, démangeaisons, bouffées vasomotrices, inflammation de l'œil (œil rouge), inflammation de la peau ou peau rouge, sensation de brûlure, inflammation de la bouche ou de la langue;
- maux de tête;
- douleurs abdominales;
- tristesse, difficulté à dormir, agitation, trouble de l'attention;
- perte des cheveux;
- altération du goût ou perte de goût, altération de la vision ou de l'ouïe;
- impuissance, diminution de la libido, augmentation du volume des seins chez l'homme.

**Si l'un de ces effets vous atteint gravement, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Prenez RAMIPRIL exactement de la manière prescrite. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

RAMIPRIL peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin décidera de la fréquence des analyses de sang et en interprètera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Hypotension :</b> étourdissements, syncope, sensation d'ébriété  Ils peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	✓		
	<b>Augmentation du taux de potassium dans le sang :</b> rythme cardiaque irrégulier, faiblesse musculaire et sensation générale de mal-être		✓	
Non fréquent	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des bras et des jambes, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	<b>Trouble rénal :</b> changement dans la fréquence des urines, nausées, vomissement, enflure des extrémités, fatigue		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
	<b>Trouble hépatique :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		✓	
Rare	<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		✓	
	<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes qui ressemblent à ceux d'une grippe		✓	

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

Conservez ce médicament dans son contenant d'origine, à la température ambiante comprise entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique et pas au-delà de la date de péremption inscrite sur le contenant.

**Garder hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour en savoir davantage au sujet de RAMIPRIL, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en contactant Sivem Produits Pharmaceutiques ULC, au 1-855-788-3153.
- Ou au: [www.sivem.ca](http://www.sivem.ca)

Ce feuillet a été préparé par :  
Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4705 rue Dobrin  
Saint-Laurent, Québec  
H4R 2P7

Dernière révision: 26 avril 2018.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Crise cardiaque :</b> douleur ou gêne thoracique, douleur dans les mâchoires, les épaules, les bras ou le dos, essoufflement, sueurs, sensation d'ébriété, nausées			✓
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC) :</b> faiblesse, trouble de l'élocution, troubles visuels, maux de tête, étourdissements			✓
<b>Œdème de Quincke intestinal :</b> douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements)			✓

*La présente liste d'effets secondaires est incomplète. En cas d'effet inattendu survenant durant la prise de RAMIPRIL, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.*