

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RAMIPRIL

Capsules de ramipril USP

1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Altamed Pharma
205-2900 Boul Cote-Vertu
Saint-Laurent, Quebec
H4R 3E8

Date de révision:
le 7 mars 2019

Numéro de contrôle: 224285

Table des matières

| | |
|---|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 16 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 19 |
| SURDOSAGE..... | 20 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 21 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 24 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 24 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 26 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 27 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 28 |
| TOXICOLOGIE..... | 30 |
| RÉFÉRENCES..... | 35 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 37 |

PrRAMIPRIL

Capsules de ramipril USP

1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Capsules 1,25 mg 2,5 mg 5,0 mg 10,0 mg 15,0 mg | Pour la liste complète, voir Formes posologiques, composition et conditionnement |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RAMIPRIL (ramipril) est indiqué pour :

- **Le traitement de l'hypertension essentielle** Il peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques ou la fêlodipine, un inhibiteur calcique.

L'efficacité et l'innocuité du ramipril dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ayant pas été établies, le médicament n'est pas recommandé pour traiter cette affection.

Gériatrie (> 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis d'identifier des différences de réponse entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité au médicament chez certains individus âgés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité du ramipril en pédiatrie n'ayant pas été établies, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit;
- Chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique, ou

- œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA;
- Chez les femmes enceintes ou 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 pertinente sur le plan hémodynamique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Rénal, Insuffisance rénale**);
 - Chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables;
 - Emploi concomitant de sacubitril/valsartan, sous peine d'accroître le risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du sacubitril/valsartan et l'initiation du traitement par le ramipril. Dans le cas d'un passage de ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du ramipril et l'initiation du traitement par le sacubitril/valsartan.
 - En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de
 - diabète sucré (de type 1 ou 2)
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²)
 - d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
 - d'insuffisance cardiaque congestive et d'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 atteinte aux organes cibles
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²)
 - d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
 - d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypotension
 - (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]; 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 faible densité avec le sulfate de dextrane (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Immunitaire**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par le ramipril 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 de la 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 d'une machine).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des preuves que la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril, ou d'antagoniste des ARA avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de 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, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène n'est de plus généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil cardiovasculaire

Sténose aortique

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

Hypotension :

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration 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 système rénine-angiotensine, notamment en présence d'une hypertension grave ou maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex., sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinente sur le plan hémodynamique. 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 sopeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par le ramipril que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la 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 tension artérielle 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 donnée la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par le 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'une 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/ou à la mort.

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé un taux élevé de potassium sérique (supérieur à 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 de développement d'une hyperkaliémie pourraient inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré, et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à une augmentation du taux de potassium sérique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament).

Système sanguin

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables au ramipril. L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares. Des réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez des patients présentant une insuffisance rénale et ceux présentant une maladie du collagène concomitante (par ex., lupus érythémateux ou sclérodémie), ou chez ceux traités avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le tableau 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 du médicament, Sang).

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).

Fonction hépatique/biliaire

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

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

Aucun essai adéquat n'a été réalisé chez les patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. La réponse au traitement par le ramipril peut être accrue ou réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. En outre, chez les patients qui présentent une grave cirrhose du foie accompagnée d'œdème et/ou d'ascites, le système rénine-angiotensine peut-être activé de manière importante. Le ramipril doit donc être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant de commencer l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient ainsi que les effets métaboliques du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexplicé.

Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Systeme immunitaire

Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités

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

On a fait état d'œdème de Quincke menaçant le pronostic vital chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril. L'incidence globale est de 0,1-0,2 %. Un œdème de Quincke impliquant le visage, les extrémités, la langue, la glotte et/ou le larynx a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA.

L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, aux extrémités, aux lèvres, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par le ramipril sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Traitement de l'hypertension essentielle et Effets indésirables peu courants du médicament [$< 1\%$], Organisme entier).

Un risque accru d'œdème de Quincke est possible lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui peuvent causer l'œdème de Quincke.

Emploi concomitant d'inhibiteurs de la mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de la NEP

Le risque d'œdème de Quincke peut être accru chez les patients prenant, en concomitance, un inhibiteur de la mTOR (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p.ex. sitagliptine) ou un inhibiteur d'endopeptidase neutre (NEP). On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie un traitement par un inhibiteur de l'ECA auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de la NEP ou *vice versa* (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Administration concomitante de sacubitril/valsartan

La possibilité d'un risque accru d'œdème de Quincke a été signalée lors de l'administration concomitante de sacubitril/valsartan et d'inhibiteurs de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Œdème de Quincke – intestin

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

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

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

Un œdème de Quincke, dans lequel on inclut également l'œdème laryngé, peut survenir surtout après l'administration de la première dose de ramipril.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. 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. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

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

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

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 le ramipril (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril, en association avec un ARA contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients hypotendus présentant un diabète sucré (type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou une insuffisance cardiaque congestive (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'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril, en association avec un ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué chez les patients hypotendus souffrant de diabète avec lésions aux organes cibles, d'insuffisance rénale de modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive (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).

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation de ramipril.

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par le ramipril sans tarder et, si cela est approprié, commencer un traitement de

remplacement. Les patientes qui planifient de devenir enceintes doivent recevoir un traitement antihypertenseur de remplacement pour lequel le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi.

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

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

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

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

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

Données chez l'animal

On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides 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. Chez les mères macaques, on a rapporté de la mortalité (\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 CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans)

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

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 une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, 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. Une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients

- qui présentent une insuffisance rénale ou;
- qui présentent une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou;
- qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin est recommandée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance de la fonction rénale

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

Il importe 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 concentrations d'électrolytes

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de potassium et de sodium. On doit en outre assurer des contrôles plus fréquents chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Comme le 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 le plus souvent 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 les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été les céphalées (15,1 %); les étourdissements (3,7 %); l'asthénie (3,7 %); les douleurs thoraciques (2,0 %); les nausées (1,8 %); l'œdème périphérique (1,8 %); la somnolence (1,7 %); l'impuissance (1,5 %); les éruptions cutanées (1,4 %); l'arthrite (1,1 %); la dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement en raison des effets indésirables chez 0,8 % des patients traités par le ramipril. Environ 1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs réalisés en Amérique du Nord ont dû interrompre leur traitement en raison de la 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 l'hypotension, l'augmentation de la toux, les étourdissements et les vertiges, les nausées et les vomissements, l'angine de poitrine, l'hypotension orthostatique, la syncope, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque grave ou résistante, l'infarctus du myocarde, les vomissements, les céphalées, des anomalies de la fonction rénale, des douleurs thoraciques anormales et la 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 un placebo.

Le profil d'innocuité du ramipril chez les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires (étude HOPE) concordait avec les résultats de la surveillance postcommercialisation. 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 être identiques à ceux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables 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 1 an ou plus. L'incidence des effets indésirables n'était pas plus élevée chez les patients âgés recevant la même dose quotidienne. La fréquence générale des effets indésirables n'était ni reliée à la durée du traitement ni à la dose quotidienne totale.

Dans le cadre des essais cliniques 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 effets indésirables graves suivants : hypotension (0,1 %), infarctus du myocarde (0,3 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), œdème (0,2 %), syncope (0,1 %). Parmi tous les patients d'Amérique du Nord ayant pris du ramipril (n=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 sous ramipril en monothérapie pendant au moins 1 an (n=651), les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %), dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %).

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

Effets indésirables peu courants du médicament (<1%)

Les effets indésirables sur le plan clinique survenus chez moins de 1 % des patients sous ramipril, lors d'essais cliniques contrôlés ou en pharmacovigilance, 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, trouble 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 urticaire, prurit ou 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, maculopapuleux, onycholyse, et exanthème psoriasiforme).

Appareil digestif : malaises abdominales, douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques laissant croire à 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 transpiration, œdème de Quincke de l'intestin, nausées, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), altération du goût, douleurs abdominales supérieures, vomissements.

Sang : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie et agranulocytose).

Hépatobiliaire : Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée. 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.

Reins : atteinte rénale, oligurie et insuffisance rénale aiguë. Hausse du taux d'urée 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 pouvant comporter : fièvre, vasculite, myalgies, arthralgies ou arthrite, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. On peut aussi voir apparaître éruption cutanée, photosensibilité et autres manifestations dermatologiques.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

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, perturbation de l'odorat.

Peau : érythème polymorphe, exacerbation du psoriasis, exanthème lichéniforme et pemphigoïde, énanthème 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

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

Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, un ictère cholestatique ou cytolytique, une hépatite (les cas de dénouement fatal ont été très exceptionnels), des cas isolés de lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë) peuvent se produire.

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

Autres : gynécomastie, présence d'anticorps antinucléaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|---|------|--|--|
| ENTRESTO (sacubitril/valsartan) | T | L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO (sacubitril/ valsartan) est contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke. | L'emploi concomitant avec ENTRESTO ^{MD} (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan du début du traitement par le ramipril. Dans le cas d'un passage de ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de ramipril et l'initiation du traitement par le sacubitril/valsartan (voir CONTRE-INDICATIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). |
| Acénocoumarol | 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. |
| Agents provoquant la libération de rénine | 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. |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|--|------|---|--|
| Agents augmentant la concentration sérique de potassium | 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, l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres produits médicaux qui peuvent 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 »). |
| Alcool | C | Augmentation de la vasodilatation. | L'alcool peut accroître l'effet du ramipril. |
| Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin | T | | Probabilité accrue de réactions hématologiques. |
| Antiacides | EC | Pas d'effet | Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation 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. |
| Antidiabétiques (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. |
| Traitement diurétique concomitant | 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 la 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|---|-------|--|---|
| | | | sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance avec le ramipril. |
| Thérapie de désensibilisation | | Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA. | Il est présumé que cet effet pourrait également se produire en relation avec d'autres allergènes. |
| Digoxine | 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. | |
| Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) | | Les patients sous traitement concomitant par un inhibiteur de la DDP-IV pourraient voir leur risque d'œdème de Quincke accru. | On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie un traitement par le ramipril chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités) |
| Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène | EC, C | | <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le 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 la section CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le 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 sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).</p> |
| Or | C | Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une | |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|--|------|--|--|
| | | thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril | |
| Héparine | T | Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible. | |
| Lithium | 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. |
| Inhibiteurs du mTOR p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus | 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 (« <i>mammalian target of rapamycin</i> » : cible mammalienne de la rapamycine). | On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie le ramipril auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités). |
| Inhibiteurs d'endopeptidase neutre (NEP) | T | Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer de l'œdème de Quincke. Ce risque peut augmenter avec l'emploi concomitant d'un inhibiteur d'endopeptidase neutre | On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie le ramipril auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur d'endopeptidase neutre ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités). |
| Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique | 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'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. |
| Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés) | T | Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir. | |
| Sel | T | Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur. | |
| Vasopresseurs sympathomimétiques | | Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertenseur du ramipril. | Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle. |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|------------|------|---|-------------|
| Warfarine | 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

Les capsules doivent être avalées entières. NE PAS ouvrir, diviser, écraser ou mâcher les capsules.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension essentielle

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

Monothérapie

Chez les patients qui ne prennent pas de diurétique, on recommande de commencer le traitement par 2,5 mg de ramipril, 1 fois par jour. La posologie doit être ajustée selon la réponse de la tension artérielle, généralement à intervalles d'au moins 2 semaines. La plage posologique habituelle se situe entre 2,5 et 10 mg, 1 fois par jour. La dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg.

Chez certains patients traités 1 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 l'administration de la même dose quotidienne totale, répartie en 2 prises égales, ou une augmentation de la dose. Si l'administration de 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. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant 2-3 jours avant de commencer le traitement par le ramipril afin de diminuer le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg de ramipril et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée. La posologie de ramipril doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73m² (créatinine

sérique > 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg de ramipril, 1 fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73m²), 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 le ramipril peut être amplifiée ou diminuée. Chez ces patients, le traitement doit donc être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite. La dose quotidienne maximale permise dans de tels cas est de 2,5 mg.

SURDOSAGE

On possède peu de données sur le surdosage par le ramipril chez l'humain. On a rapporté seulement 2 cas de surdosage.

Dans le cas d'un surdosage par le ramipril, il est probable que celui-ci se manifeste, sur le plan clinique, par des symptômes attribuables à une hypotension grave que l'on doit normalement traiter par remplissage vasculaire en injectant par voie intraveineuse un soluté physiologique salé.

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

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

Prise en charge

Les principales mesures de détoxification consistent notamment en un lavage gastrique et en l'administration d'agents adsorbants ou de sulfate de sodium (si possible dans les 30 minutes suivant l'ingestion). En présence d'une hypotension, on doit envisager l'administration d'un antagoniste α 1-adrénergique (p. ex., norépinéphrine, dopamine) ou d'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 osmotique, de la modification du pH urinaire, de l'hémofiltration ou de la dialyse pour accélérer l'élimination du ramipril ou du ramiprilate de l'organisme. Si l'on considère malgré tout recourir à la dialyse ou à l'hémofiltration, se reporter à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Après administration orale, le ramipril est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son 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 de la concentration d'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique). La diminution de la concentration d'angiotensine II se traduit par l'absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

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

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, habituellement accompagnée de variations orthostatiques ou de changements de la fréquence cardiaque peu importants, voire absents. L'hypotension orthostatique symptomatique est rare, bien qu'elle puisse se produire chez les patients qui souffrent d'un déficit hydrique ou sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans des essais portant sur des doses uniques, on a observé que des doses de 5 à 20 mg de ramipril abaissaient la tension artérielle en 1 à 2 heures, les réductions maximales étant atteintes de 3 à 6 heures après l'administration du médicament. Aux doses recommandées, administrées 1 fois par jour, les effets antihypertenseurs ont persisté 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, administrée en une seule dose le matin ou fractionnée en 2 prises par jour, on a observé que les baisses de tension artérielle, mesurées le matin au moment où les concentrations sanguines sont minimales, étaient plus importantes chez les patients qui avaient reçu le médicament en doses fractionnées.

Bien que le mécanisme par lequel le ramipril réduit la tension artérielle semble résulter principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), 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 utilisé seul.

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

Pharmacocinétique

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

| Valeurs moyennes ± ÉT et (écart) <i>n</i> = 12 (11 sujets ont reçu la capsule dosée à 5 mg) | | | |
|--|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Dose unique | C _{max} [ng/mL] | t _{max} [h] | ASC ₍₀₋₁₂₎ [ng*h/mL] |
| capsule dosée 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 dosée 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 dosée 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 administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et il atteint sa concentration plasmatique maximale en 1 heure. Le ramipril est absorbé dans une proportion de 50 % à 60 %, et la présence de nourriture dans le tube gastro-intestinal ne modifie pas cette donnée de façon significative, bien que la vitesse d'absorption du médicament soit diminuée.

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

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

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

Distribution :

Après son absorption, le ramipril est rapidement hydrolysé dans le foie, ce qui conduit à la formation de son métabolite actif, le ramiprilate. La concentration plasmatique maximale de ramiprilate est atteinte de 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament. La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate est de 56 %.

Métabolisme :

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

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 peut être constituée des métabolites excrétés par voie biliaire et de la part du médicament qui n'a pas été absorbée. Moins de 2 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme de ramipril inchangé.

Populations particulières et états pathologiques**Personnes âgées :**

Un essai visant l'étude de la pharmacocinétique du produit, portant sur une dose unique et réalisé chez un petit nombre de patients âgés, a révélé que la concentration maximale et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration de ramiprilate sont plus élevées chez les patients plus âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Personnes âgées).

Race :

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

Insuffisance hépatique :

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

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 mL/min/1,73 m², on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver RAMIPRIL dans son contenant d'origine à température ambiante entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules RAMIPRIL à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15,0 mg renferment respectivement les concentrations suivantes de ramipril, l'ingrédient actif : 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0mg et 15,0 mg.

Les ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de toutes les concentrations de RAMIPRIL sont : amidon pré-gélatinisé et amidon pré-gélatinisé (Lycatab)

Composition de la tunique de la capsule

RAMIPRIL à 1,25 mg contient : gélatine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 2,5 mg contient : gélatine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, carmoisine, rouge ponceau 4R, jaune orangé et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 5 mg contient : gélatine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, bleu brillant, carmoisine, rouge ponceau 4R, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 10 mg contient : gélatine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle bleu brillant, carmoisine, érythrosine, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 15 mg contient : gélatine, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, bleu brillant, phloxine, oxyde de fer noir, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL est présenté en capsules de gélatine dure dans les concentrations suivantes :

1,25 mg : Capsules de gélatine dure jaunes/blanches de taille '4', portant l'inscription imprimée '1.25' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

2,5 mg : Capsules de gélatine dure orange/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '2.50' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

5,0 mg : Capsules de gélatine dure marron/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '5' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

10,0 mg : Capsules de gélatine dure bleues/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '10' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

15,0 mg : Capsules de gélatine dure bleues/grises, de taille '3', portant l'inscription imprimée '15' en encre noire, remplies d'un mélange blanc à blanc cassé.

Les capsules RAMIPRIL à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 15,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 (plaquettes alvéolées 3 x 10) capsules et les capsules à 2,5mg, 5,0 mg, 10,0mg et 15mg sont aussi disponibles en flacons de polyéthylène blanc à haute densité (PEHD) de 100 et 500 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

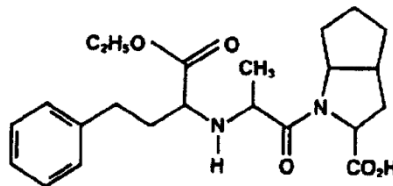
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ramipril

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

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : C₂₃H₃₂N₂O₅

Masse moléculaire : 416,5 g/mol

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

ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée avec permutation, équilibrée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 29 adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les capsules RAMIPRIL à 5,0 mg Altamed Pharma, et les capsules Altace® (ramipril) à 5,0 mg de Sanofi-Aventis Canada Inc.

| Ramipril (1 x 5 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Ramipril* | Altace† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng.h/mL) | 49,015 52,909 (40,28) | 51,813 57,087 (45,57) | 94,38 | 86,78 – 102,65 |
| ASC _∞ (ng.h/mL) | 49,937 53,876 (40,03) | 53,193 58,461 (44,71) | 93,68 | 86,04 - 102,00 |
| C _{max} (ng/mL) | 36,892 38,795 (28,92) | 34,521 36,736 (35,84) | 106,74 | 97,70 - 116,61 |
| T _{max} [@] (h) | 0,500 (0,250 – 2,000) | 0,750 (0,500 – 2,500) | | |
| T _{1/2} [§] (h) | 2,132 (27,47) | 3,124 (157,10) | | |

* RAMIPRIL, par Altamed Pharma, Canada

† Altace fabriqué par Sanofi-Aventis Canada Inc. (Échantillons achetés au Canada)

@ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Tableau 3 : Mode d'action

| Étude | Espèce | N ^{bre} par groupe | Voie d'administration | Dose | Résultats |
|--|-----------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|--|
| Inhibition de l'effet hypertenseur de l'angiotensine I après l'administration orale de ramipril | Rat Chien | $n = 6$ $n = 3$ | Orale orale | 0,1 0,3 1,0 mg/kg | On a observé une inhibition proportionnelle à la dose qui a duré plus de 6 heures. |
| Effet du prétraitement par le ramipril sur les changements de la TA induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II et de sympathomimétiques | Rat | $n = 5$ ou $n = 6$ | orale | 1,0 mg/kg | Les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte sont inhibés, alors que les effets de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe ne sont pas altérés par le ramipril. |
| Effet du ramipril sur des chiens présentant un déficit sodique (provoqué par l'administration de furosémide) | Chien | $n = 6$ | orale | 10 mg/kg | L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le ramipril est accrue par le furosémide; le ramipril n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque |
| Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA par le ramipril | Poumon de lapin | | <i>in vitro</i> | | IC ₅₀ = 26 ± 8 nmol/L |
| Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance du système vasculaire rénal et la tension artérielle | Rat | $n = 5$ | intra-artérielle | 0,1 mg/kg | Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance du système vasculaire rénal plus importantes que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; le captopril a entraîné une diminution de la TA générale, mais pas le ramipril. |

Tableau 4 : Effets sur la tension artérielle

| Modèle d'hypertension | Espèce | N ^{bre} par groupe | Voie d'administration | Dose | Durée du traitement | Résultats |
|---|--------|-----------------------------|-----------------------|--|---------------------|--|
| Rats spontanément hypertendus | Rat | n = 5 | orale | 1 mg/kg 0,01, 0,1, 1 et 10 mg/kg/jour | aiguë 5 semaines | Baisses significatives de la TA (toutes doses confondues) qui ont persisté durant 2 semaines (administration prolongée) et 72 h (administration à court terme) |
| Hypertension périnéphrétique rénale (pas d'augmentation de l'activité de la rénine) | Chien | n = 5 | orale | 10 mg/kg 1 mg/kg/jour | aiguë 5 jours | Diminution significative de la tension artérielle générale |
| Hypertension provoquée par installation d'une pince sur l'un des 2 reins (2 reins, 1 pince) | Rat | n = 8 | orale | 1,10 mg/kg | aiguë | Retour à la normale des chiffres tensionnels |
| Libération d'un pédicule rénal obstrué | Rat | n = 6 | orale | 0,1 mg/kg | aiguë | Aucune hypertension |

Tableau 5 : Pharmacocinétique et biodisponibilité

| Paramètre de l'étude (après administration orale de ramipril) | Résultats | | |
|---|---|------------------------|------------------------|
| | Rat (2 mg/kg) | Chien (2 mg/kg) | Humain (10 mg) |
| Absorption gastro-intestinale de ramipril marqué au C ¹⁴ | 56 % | 43 % | 56 % |
| Concentrations sanguines maximales de radioactivité | 0,5 h | 0,5 à 1 h | 0,3 h |
| t _{1/2} plasmatique de radioactivité | 0,6 h | 1,0 et 3,8 h (diphase) | 0,5 et 2,9 h (diphase) |
| Distribution de la radioactivité | Forte concentration dans le foie, les reins et surtout les poumons. Concentration totale pour le fœtus : 0,05 % dans le lait maternel : 0,25% | | |

| Paramètre de l'étude (après administration orale de ramipril) | Résultats | | |
|--|--|--|---|
| | Rat (2 mg/kg) | Chien (2 mg/kg) | Humain (10 mg) |
| Liaison aux protéines sériques (plage de concentrations de 0,01 à 10 µg/mL) | ramipril : - ramiprilate : 41 % | ramipril : 72 % ramiprilate : 47 % | ramipril : 73 % ramiprilate : 56 % |
| Métabolisme | Ramipril métabolisé en ramiprilate | Ramipril métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives | |
| Excrétion de la radioactivité | urine : 26 % fèces : 71 % t _{1/2} (les 2) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h | urine : 15 % t _{1/2} : 9,3 h fèces : 79 % t _{1/2} : 8 h | urine : 56 % t _{1/2} : 7,2 et 127 h fèces : 40 % t _{1/2} : 11 et 110 h |

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau ci-dessous présente par espèce les DL₅₀ obtenues en administrant du ramipril par voies orale et intraveineuse.

Tableau 6 : Toxicité aiguë

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

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

Tableau 7 : Toxicité chronique

| Espèce | Durée du traitement | N^{bre} d'animaux par groupe | Voie d'administration | Dose (mg/kg/jour) | Effets |
|---------------|----------------------------|---|------------------------------|--------------------------|--|
| Souris | 28 jours 90 jours | 2 M, 2 F 2 M, 3 F | Orale | 1 000 | Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du taux de réticulocytes et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. |
| Rat | 30 jours | 10 et 15 M 10 et 15 F | Orale | 2,5, 80, 2500 | À toutes les doses : baisse du poids corporel, diminution du poids du foie, augmentation du poids des reins. À ≥ 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur. À 2 500 mg/kg/jour : diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration de bilirubine; augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). |
| Rat | 3 mois | 10 et 15 M 10 et 15 F | Orale | 2,5, 80, 500 | À toutes les doses : Baisse du chlorure et de la transaminase glutamique-oxalo-acétique (GOT), augmentation du phosphore et de l'azote uréique du sang (AUS). À 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur, du foie et de la prostate, augmentation du poids des reins, atrophie de certains segments des tubules rénaux et augmentation de la créatinine sérique. À 500 mg/kg/jour : diminution du poids corporel et du poids du cœur, augmentation du poids des reins et des surrénales. Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et augmentation de la concentration de bilirubine. Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique. |

| Espèce | Durée du traitement | N ^{bre} d'animaux par groupe | Voie d'administration | Dose (mg/kg/jour) | Effets |
|--------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------|--|---|
| Rat | 3 mois | 10 M 10 F | Orale | 500, 1/3 solution de Ringer à boire | Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux. |
| Rat | 6 mois | 10 et 20 M 10 et 20 F | Orale | 0,1, 0,25, 3,2, 40, 500 | À toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. À ≥ 40 mg/kg/jour : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). Atrophie du tube contourné distal, formation de coussinets fibromusculaires de nature non évolutive dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac. |
| Rat | 6 mois | 20M, 20F | Orale | 3.2, 40, 500, 1/3 solution de Ringer à boire | À toutes les doses : Formation de coussinets fibromusculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse de la grosse tubérosité de l'estomac. |
| Rat | 18 mois | 20-25 M 20-25 F | Orale | 0,25, 3,2 40, 500 | À $\geq 3,2$ mg/kg/jour : coussinets fibromusculaires dans la muqueuse du fond de l'estomac, atrophie localisée du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. À ≥ 40 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, présence de cellules de l'épithélium urinaires, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des surrénales. |
| Chien | 30 jours | 2 M, 2 F | Orale | 3,2, 32 | Aucun signe de pathologie. |
| Chien | 3 mois | 3 et 4 M 3 et 4 F | Orale | 3,2, 32, 320 | À 320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire. |

| Espèce | Durée du traitement | N ^{bre} d'animaux par groupe | Voie d'administration | Dose (mg/kg/jour) | Effets |
|--------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------|---|
| Chien | 6 mois | 6 M, 6 F | Orale | 3,2, 32, 320 | À 32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. À 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie juxtaglomérulaire. |
| Chien | 12 mois | 6 M, 6 F | Orale | 2,5, 25, 250 | À toutes les doses : diminution du poids corporel. À ≥ 25 mg/kg/jour : anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation des dépôts d'hémosidérine dans le foie et la rate, hyperplasie juxtaglomérulaire. À 250 mg/kg/jour : augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique. |
| Singe | 6 mois | 4 et 5 M 4 et 5 F | Orale | 0,5, 16, 500 | À ≥ 16 mg/kg/jour : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie juxtaglomérulaire et diminution du poids corporel. À 500 mg/kg/jour : diarrhée, anémie, élévation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales urinaires. |
| Singe | 6 mois | 5 M 5 F | Orale | 2, 8 | Aucun signe de pathologie. |

Tableau 8 : Reproduction et tératologie

| Espèce | N ^{bre} d'animaux par groupe | Dose (mg/kg/jour) | Durée du traitement | Résultats |
|---------------------|---------------------------------------|-------------------|--|--|
| Rat (Wistar) | 32 M, 32 F | 5, 50, 500 | M 60 jours avant l'accouplement F du 14 ^e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation | À ≥ 50 mg/kg/jour : élargissement du bassinnet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinnet du rein chez les nouveau-nés. À 500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale. |

| Espèce | Nbre d'animaux par groupe | Dose (mg/kg/jour) | Durée du traitement | Résultats |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------|---|--|
| Rat (Wistar) | 20 F | 10, 100, 1 000 | Du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation | À 1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez 1 petit; difformité de l'omoplate droite chez 1 petit. Aucun effet tératogène. |
| Rat (Wistar) | 20 et 30 F | 0,32, 1,25, 5, 10, 100, 1 000 | Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation | À ≥ 100 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21 ^e jour, élargissement du bassin du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux. |
| Rat (Sprague-Dawley) | 20 F | 100 | Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e jour de la lactation | Chez les petits : élargissement du bassin du rein et coloration brun pâle du tissu rénal. |
| Lapin (himalayen) | 15 F | 0,4, 1, 2,5 | Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation | À 0,4 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus. À 1 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux. Un fœtus mort avec possibilité d'hydrocéphalie. À 2,5 mg/kg/jour : mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux, hernie diaphragmatique chez 1 fœtus, aplasie de la première cervicale et aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire de côtes chez 1 fœtus. |
| Macaque (cynomolgus) | 4 et 13 F | 5, 50, 500 | Du 20 ^e au 25 ^e jour de la gestation | À toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. À 5 mg/kg/jour : 2 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. À 50 mg/kg/jour : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. À 500 mg/kg/jour : mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 pertes de poids, 4 vomissements, |

Pouvoir mutagène

Le ramipril ne s'est pas révélé mutagène lors du test microbien de mutagénicité d'Ames, du test HGPR7 dans les cellules V79, du test du micronoyau chez la souris et du test de synthèse d'ADN asynchrone (UDS) sur les cellules humaines A549.

Pouvoir carcinogène

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

RÉFÉRENCES

1. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, et al. Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S153-S156.
2. Burris JF. The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S131-S133.
3. Carré A, Vasmant D, Elmalem J, et al. Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S141-S143.
4. Heidbreder K, Froer K-L, Bauer B et al. Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S169-S173.
5. Hosie J and Meredith P. The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2):S125-S127.
6. Lenox-Smith AJ, Street RB and Kendall FD. Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl.2): S150-S152.
7. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 20: 27-35.
8. McCarron D and The Ramipril Multicenter Study Group. 24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects. *Clin Cardiol* 1991, 14: 737-742.
9. Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. *J of the Arkansas Medical Society*, February 1992, 88(9): 437-440.
10. Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE-inhibitor Ramipril. (Translation) *Therapiewoche Österreich* 1992, 7: 112-119.
11. Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S122-S124.
12. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S134-S136.
13. Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl. 2): S128-S130.

14. Schreiner M, Berendes B, Verho M, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S137-S140.
15. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, et al. Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S144-S146.
16. Vierhapper H, Witte U, Waldhausl W. Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498. *J Hypertens* 1986, 4: 9-11.
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
18. PrALTACE[®], Valeant Canada LP, Monographie de produit révisée le : 12 avril 2018, Numéro de contrôle : 212643.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RAMIPRIL

Capsules de ramipril USP

1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10,0 mg et 15 mg

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre RAMIPRIL et à chaque fois que vous renouvelez votre prescription. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'RAMIPRIL. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d'RAMIPRIL.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Patients atteints d'hypertension (tension artérielle élevée)

RAMIPRIL abaisse la tension artérielle. Il peut être administré seul ou en association avec un diurétique (« pilule d'eau »).

Adopter un mode de vie sain

Maîtrise constante de la tension artérielle

Il faut plus qu'un simple médicament 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 mieux maîtriser votre tension artérielle.

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

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, sans manifestation de symptômes. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien 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 votre médecin vous l'a prescrit.

Le volet « mode de vie » de votre traitement est aussi important que votre médicament. En travaillant de concert avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de complications sans avoir à trop modifier votre mode de vie.

• **Alcool :** Éviter 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 et augmenter les risques d'étourdissements et d'évanouissement.

- **Alimentation :** De façon générale, évitez les aliments gras et ceux à teneur élevée en sel ou en cholestérol.
- **Tabac :** À éviter complètement.

Effets de ce médicament :

RAMIPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On peut reconnaître les inhibiteurs de l'ECA car le nom de leur ingrédient actif se termine par « PRIL ».

Ce médicament ne guérira pas votre maladie, mais vous aidera à la contrôler. Il est donc important que vous poursuiviez assidument votre traitement par RAMIPRIL même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas RAMIPRIL si :

- Vous êtes allergique au ramipril ou à un des ingrédients entrant dans la composition du médicament.
- Vous avez déjà souffert d'une réaction appelée œdème de Quincke, avec enflure des mains, des pieds, des chevilles, ou du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge ou si vous avez soudainement de la difficulté à respirer ou à avaler, après avoir pris un inhibiteur de l'ECA ou pour une raison inconnue. Assurez-vous d'en informer votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous avez déjà eu une telle réaction.
- On vous a diagnostiqué un œdème de Quincke héréditaire : un risque accru de réaction allergique qui est transmis de génération à génération et qui peut être déclenché par divers facteurs, dont la chirurgie, la grippe ou les interventions dentaires.
- Vous êtes enceinte ou tentez de le devenir. Prendre RAMIPRIL pendant la grossesse peut causer des lésions chez votre bébé et même entraîner son décès.
- Vous allaitez. RAMIPRIL passe dans le lait maternel des femmes.
- Si vous prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), en raison du risque accru de graves réactions allergiques pouvant provoquer l'enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lorsque pris avec Ramipril. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre 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 aphérese des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- Si vous prenez déjà :

- Un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (p.ex. Rasilez) et que vous présentez une des affections suivantes :
 - diabètes
 - maladie rénale
 - taux élevés de potassium
 - insuffisance cardiaque associée à une hypotension
- Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre hypertension, ou un autre inhibiteur de l'ECA et que vous êtes atteint d'une des affections suivantes :
 - diabète avec lésions aux organes cibles
 - maladie rénale
 - taux élevés de potassium
 - insuffisance cardiaque associée à une hypotension

Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicamenteux qui se termine par « SARTAN ».

L'ingrédient médicamenteux : le ramipril

Les ingrédients non médicamenteux sont :

RAMIPRIL à 1,25 mg contient : gélatine, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 2,5 mg contient : gélatine, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, carmoisine, ponceau 4R, jaune orangé et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 5 mg contient : gélatine, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, bleu brillant, carmoisine, ponceau 4R, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 10 mg contient : gélatine, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, bleu brillant, carmoisine, érythrosine, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL à 15 mg contient : gélatine, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, bleu brillant, phloxine, oxyde de fer noir, et dioxyde de titane.

RAMIPRIL est présenté en capsules de gélatine dure dans les concentrations suivantes :

1,25 mg : Capsules de gélatine dure jaunes/blanches de taille '4', portant l'inscription imprimée '1.25' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

2,5 mg : Capsules de gélatine dure orange/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '2.50' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

5,0 mg : Capsules de gélatine dure marron/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '5' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

10,0 mg : Capsules de gélatine dure bleues/blanches, de taille '4', portant l'inscription imprimée '10' en encre noire, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

15,0 mg : Capsules de gélatine dure bleues/grises, de taille '3', portant l'inscription imprimée '15' en encre noire, remplies d'un mélange blanc à blanc cassé.

Les formes posologiques :

Capsules à 1,25 mg, 2,5 mg, 5, mg, 10,0 mg et 15,0 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

RAMIPRIL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par RAMIPRIL, cessez de prendre votre médicament et communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AVANT d'utiliser RAMIPRIL consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous :

- Êtes allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle.
- Avez récemment reçu ou planifiez recevoir une injection de venin d'hyménoptères pour une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Avez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule de votre cœur.
- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Souffrez de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins.
- Êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- Êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhées ou de sudation excessifs.
- Prenez des succédanés de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (une sorte particulière de « pilule d'eau ») ou d'autres produits médicamenteux qui peuvent accroître la kaliémie. L'emploi d'RAMIPRIL n'est pas recommandé avec ce type de médicament.
- Suivez un régime hyposodé.
- Êtes traité au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium).
- Êtes âgé de moins de 18 ans.
- Prenez un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez. La prise de ce médicament en association avec RAMIPRIL n'est pas recommandée.
- Prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On peut reconnaître les ARA car le nom de leur ingrédient actif se termine par « SARTAN ».

- L'association avec le ramipril n'est pas recommandée.
- Prenez des médicaments comme :
 - Le temsirolimus et l'évérolimus (utilisés pour traiter le cancer),
 - Le sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet après une greffe d'organe).
 - Le sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisées pour traiter le diabète de type II)
 - Un inhibiteur d'endopeptidase neutre

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, comme RAMIPRIL, avec ce type de médicament peut accroître vos risques de réactions allergiques (œdème de Quincke). Vous pourriez développer une sensibilité aux rayons du soleil pendant votre traitement par RAMIPRIL. Vous devriez limiter votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous devez subir une chirurgie exigeant une anesthésie, assurez-vous d'aviser votre médecin ou votre dentiste que vous prenez RAMIPRIL.

Conduire et utiliser des machines : Avant d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à RAMIPRIL. Des étourdissements, une sensation de tête légère, ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose et lorsqu'il y a augmentation de la dose.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À l'instar de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Avisez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec RAMIPRIL :

- Les agents qui augmentent le taux de potassium sérique, tels que les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (une sorte particulière de « pilule d'eau ») ou d'autres produits médicinaux qui peuvent accroître la kaliémie. L'emploi d'RAMIPRIL en concomitance avec ces médicaments n'est pas recommandé.
- L'alcool.
- L'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte.
- Les antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, comme les gliptines (p.ex. sitagliptine).
- Le lithium, utilisé dans le traitement du 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 réduire l'inflammation, par exemple, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (« pilules d'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p.ex., le 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 de rejeter un organe transplanté.
- Les corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ou d'autres affections.
- La procainamide, utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers.
- Les médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer.
- Les 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 d'endopeptidase neutre (NEP).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez RAMIPRIL exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre médicament à environ la même heure à tous les jours.

Posologie habituelle pour adultes :

Hypertension (tension artérielle élevée) : La dose de départ recommandée d'RAMIPRIL est de 2,5 mg une fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Pour les patients prenant un diurétique (« pilule d'eau ») ou souffrant d'une maladie rénale : La dose de départ recommandée d'RAMIPRIL est de 1,25 mg une fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'RAMIPRIL, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison immédiatement, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre capsule un jour, attendez simplement l'heure prévue pour votre prochaine dose. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- 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 congestives, inflammation de l'œil (œil rose), inflammation de la peau ou peau rouge, sensation de brûlure, inflammation de la bouche ou de la langue
- mal de tête
- douleur abdominale
- humeur triste, difficulté à dormir, agitation, trouble de l'attention
- perte des cheveux
- altération ou perte du goût, altérations de la vue ou de l'ouïe
- impuissance, diminution de la libido, augmentation du volume des seins chez l'homme

Si l'un ou l'autre de ces effets vous affecte gravement, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Ramipril peut fausser les résultats de tests sanguins. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et il en interprétera les résultats.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|--|-------------------|---|
| | Symptôme/effet | Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | | Seulement si grave | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Hypotension : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère Peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. | ✓ | | |
| | Augmentation des taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire, et sentiment général de malaise. | | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|--|-------------------|---|
| | Symptôme/effet | Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | | Seulement si grave | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent | Réaction allergique : 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. | | | ✓ |
| | Atteinte rénale : changement dans la fréquence des urines, nausée, vomissements, enflure des extrémités, fatigue. | | ✓ | |
| | Atteinte hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit | | ✓ | |
| Rare | Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers | | ✓ | |
| | Diminution des plaquettes : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse | | ✓ | |
| | Diminution du taux des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, maux, douleurs et symptômes pseudogrippaux | | ✓ | |
| | Crise cardiaque : douleur et/ou inconfort au niveau de la poitrine, de la mâchoire, des épaules, d'un bras et/ou du dos, essoufflement, transpiration, sensation ébrieuse, | | | ✓ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| | Symptôme/effet | Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
|-------------|--|--|-------------------|---|
| | | Seulement si grave | Dans tous les cas | |
| Rare | nausée | | | |
| | Accident vasculaire cérébral (AVC) : faiblesse, trouble de l'élocution, troubles visuels, mal de tête, étourdissement | | | ✓ |
| | Œdème de Quincke intestinal : douleur abdominale (avec ou sans nausée et vomissements) | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous observez un effet inattendu pendant votre traitement par RAMIPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez RAMIPRIL dans son emballage original à température ambiante (15 °C – 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec

Altamed Pharma
205-2900 Boul Cote-Vertu
Saint-Laurent, Quebec
H4R 3E8
www.altamedpharma.ca

Date de révision : le 7 mars 2019