

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrTARO-RAMIPRIL**

(Capsules de Ramipril, Norme Mfr.)

Capsules dosées à 5 mg et 10 mg

ATC Code: C09AA05

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, Ontario  
L6T 1C1

**Date de révision :**  
le 03 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235089

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE .....	33
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>41</b>

**TARO-RAMIPRIL**  
(Capsules de Ramipril, Norme Mfr.)

Capsules dosées à 5 mg et 10 mg

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Orale	Capsules 5 mg 10 mg	oxyde de fer noir, gélatine, hydroxyde de potassium, amidon pré-gélatinisé, propylène glycol, vernis à la gomme laque, laurylsulfate de sodium, et dioxyde de titane.  En plus, TARO-RAMIPRIL capsules à 5 mg contient: bleu FD&C n° 1 et rouge FD&C n° 40 TARO-RAMIPRIL capsules à 10 mg contient: jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 2 et rouge FD&C n° 3

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

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

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

**Gériatrie (> 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 (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

**Pédiatrie (< 18 ans)**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

- chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section

Formes posologiques, composition et conditionnement ;

- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique, ou d'œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA;
- chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent);
- chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique 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 TARO-RAMIPRIL. Dans le cas d'un passage de TARO-RAMIPRIL au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon de TARO-RAMIPRIL et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan.**
- en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de
  - diabète sucré (de type 1 ou 2)
  - insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
  - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension

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

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

**Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par TARO-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 ramipril ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section 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 co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme ramipril, ou d'antagoniste des ARAs 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 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d' ramipril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

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

De plus, la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme TARO-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 d' ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du SRA, notamment en présence d'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 soupeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par ramipril que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la TA et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la TA pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Étant donnée la possibilité d'une chute de la TA chez ces patients, le traitement par ramipril doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d' 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 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 TA a augmenté après le rétablissement du volume sanguin chez les patients hypertendus. On doit toutefois considérer une diminution des doses d' ramipril ou du diurétique administré en association.

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 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 les diurétiques d'épargne potassique**

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé un taux élevé de potassium sérique ( $\geq 5,7$  mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par 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 la section 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 à 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 sclérodermie), 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %), 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 ramipril (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant 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 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 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 SRA peut-être activé de manière importante. 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 du traitement sur le plan métabolique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

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

### **Système 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 ramipril.

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

L'œdème de Quincke, 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 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 la section 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.

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

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

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



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

### **Œdème de Quincke – intestin**

Un œdème de Quincke touchant 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 la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse**

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. L'emploi d' ramipril est donc contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, on doit envisager d'utiliser un autre type de membrane ou une classe d'antihypertenseurs différente.

### **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 dextrane. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphaérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions. L'emploi d' ramipril est donc contre-indiqué chez les patients en séance d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextrane (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Si un tel traitement est nécessaire, on doit envisager d'utiliser un autre type d'aphérèse ou une classe d'antihypertenseurs différente.

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

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,  $\geq 24$  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 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, 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 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 SRAA, comme ceux présentant une sténose artérielle rénale bilatérale, une sténose artérielle rénale unilatérale sur rein unique, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage; l'arrêt du traitement diurétique pourrait donc se révéler nécessaire.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – incluant ALTACE – ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré (de type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), une hyperkaliémie ( $> 5 \text{ mMol/L}$ ) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA, ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

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

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 la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale,

il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés.

### **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 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 possibles. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la TA 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 la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

### **Gériatrie (> 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 la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

### **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, procainamide, 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 d' 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 au médicament**

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

On a évalué l'innocuité à long terme du ramipril administré en monothérapie chez des patients hypertendus. Les effets indésirables graves signalés 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 ramipril en association avec un diurétique.

Les effets indésirables (EI) 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 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.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

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

### **Traitement de l'hypertension essentielle**

On a évalué l'innocuité d' ramipril chez plus de 4 000 patients hypertendus. Environ 500 d'entre eux étaient des patients âgés qui ont participé à des essais comparatifs. L'innocuité à long terme a été évaluée chez presque 700 patients traités pendant au moins 1 an. L'incidence des EI n'a pas augmenté chez les patients âgés ayant tous reçu la même dose quotidienne. On n'a pu établir de relation entre la fréquence globale des EI et la durée du traitement d'une part et la dose quotidienne totale d'autre part.

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

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

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

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

Les EI sur le plan clinique survenus chez < 1 % des patients traités par ramipril lors d'essais cliniques comparatifs sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

**Organisme entier** : œdème de Quincke.

**Appareil cardiovasculaire** : angine de poitrine, arythmie, douleur thoracique, variations orthostatiques, aggravation de troubles de la perfusion attribuable à la présence de sténoses vasculaires, bouffées vasomotrices, infarctus du myocarde, palpitations, hypotension symptomatique, syncope, tachycardie, sténose vasculaire.

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

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

D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : érythrodermie/dermatite exfoliatrice, éruption maculopapuleuse, 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, angio-œdème 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose).

**Affections hépatobiliaires** : taux accru d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée. Dans des cas rares, les inhibiteurs de l'ECA, dont fait partie ramipril, ont été associés à un syndrome qui débute avec un ictère cholestatique, qui progresse en nécrose hépatique fulminante et qui mène (parfois) à la mort.

**Fonction rénale** : atteinte rénale, oligurie et insuffisance rénale aiguë. Élévations des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique. Dans de rares cas, on a signalé l'aggravation d'une protéinurie préexistante (bien que les inhibiteurs de l'ECA contribuent normalement à abaisser la protéinurie) ou une augmentation de la diurèse (liée à une amélioration du rendement du cœur).

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

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

On a rapporté un syndrome se manifestant par des symptômes tels que la fièvre, la vasculite, la myalgie, l'arthralgie ou l'arthrite, une vitesse de sédimentation des hématies élevées, une éosinophilie et une leucocytose. On peut aussi voir apparaître une éruption cutanée, de la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques.

#### **Anomalies dans les 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 défailantes),

déclenchement ou aggravation du phénomène de Raynaud, et 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose), et 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 (AAN).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 1: Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
<b>ENTRESTO<sup>MC</sup></b> (sacubitril/valsartan)	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO <sup>MC</sup> (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 <sup>MC</sup> (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'ENTRESTO <sup>MC</sup> du début du traitement par TARO-RAMIPRIL. Dans le cas d'un passage de TARO-RAMIPRIL au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de TARO-RAMIPRIL et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan. (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> , et <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> )



<b>Acénocoumarol</b>	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Dans le cadre d'un essai par administration réitérée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
<b>Agents provoquant la libération de rénine</b>	C	Augmentation de l'effet antihypertenseur	Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques) augmentent l'effet antihypertenseur de ramipril.
<b>Agents augmentant la concentration sérique de potassium</b>	EC	Étant donné qu' ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir.	Il faut réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres produits médicaux pouvant accroître la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration sérique de potassium, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative, parfois grave, de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).
<b>Alcool</b>	C	Augmentation de la vasodilatation.	L'alcool peut accroître l'effet de ramipril.
<b>Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin</b>	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
<b>Antiacides</b>	EC	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 d' ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.

<b>Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées)</b>	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.
<b>Traitement diurétique concomitant</b>	EC	Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement.	On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ de ramipril et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance avec ramipril.
<b>Thérapie de désensibilisation</b>		Le risque et la 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.
<b>Digoxine</b>	EC	Dans le cadre d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.	

<b>Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)</b>		Les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ramipril chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou <i>vice-versa</i> (voir la section <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou</b> ).
<b>Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène</b>	EC, C		<p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, y compris 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 d' 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 co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme ramipril, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA])</p>
<b>Or</b>	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
		(aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.	
<b>Héparine</b>	T	Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible.	
<b>Lithium</b>	EC	On a observé une augmentation de la concentration sérique de lithium ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.
<b>Inhibiteurs du mTOR</b>	C	On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« mammalian target of rapamycin » : cible mammalienne de la rapamycine).	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ramipril chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou <i>vice-versa</i> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
<b>Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)</b>	T	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ramipril chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou <i>vice-versa</i> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
<b>Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique</b>	EC	L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS augmente le risque d'atteinte rénale et peut causer une hausse du potassium	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.

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

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Traitement de l'hypertension essentielle

La posologie de TARO-RAMIPRIL doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des antihypertenseurs que le patient a reçus peu de temps auparavant, de l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle (TA) 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 TARO-RAMIPRIL.

#### *Monothérapie*

Chez les patients qui ne prennent pas de diurétique, on recommande de commencer le traitement par TARO-RAMIPRIL à raison de 2,5 mg, 1 fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les changements de la tension artérielle obtenus, 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 maximale est de 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 TA juste avant l'administration du médicament afin de déterminer si la TA 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 TARO-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 TARO-

## RAMIPRIL.

### *Traitement diurétique concomitant*

Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ de TARO-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 à 3 jours avant de commencer le traitement par TARO-RAMIPRIL afin de diminuer le risque d'hypotension (voir la section 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 TARO-RAMIPRIL et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et jusqu'à ce que la TA soit stabilisée. La posologie de TARO-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  $< 40 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (créatinine sérique supérieure à 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg de TARO-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 une dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à  $10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de TARO-RAMIPRIL.

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

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

## **SURDOSAGE**

On possède peu de données sur le surdosage par ramipril chez l'humain. On a rapporté 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 pouvant aller jusqu'au choc), une bradycardie, un déséquilibre électrolytique et une insuffisance rénale.

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

## **Prise en charge**

Les principales mesures de détoxication 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  $\alpha_1$ -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 ramiprilat 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**

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

Après administration orale, 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 la section 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.

### **Pharmacodynamique**

L'administration d' 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans des essais portant sur des doses uniques, on a observé que des doses de 5 à 20 mg d' 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 d' 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 d' 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 ramipril réduit la tension artérielle semble résulter principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 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 <sub>max</sub> [ng/mL]	t <sub>max</sub> [h]	ASC <sup>§</sup> <sub>(0-12)</sub> [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)

§ASC : aire sous la courbe

### 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 d' 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**

#### **Gériatrie :**

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 la section 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 m<sup>2</sup>, on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C<sub>max</sub> et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 25° C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Les capsules TARO-RAMIPRIL dosées à 5 mg et 10 mg renferment respectivement les concentrations suivantes de ramipril, l'ingrédient actif.

Les ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de toutes les concentrations de TARO-RAMIPRIL sont : amidon pré-gélatinisé

### Composition de la tunique de la capsule

TARO-RAMIPRIL capsules à 5 mg contient: bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 40, gélatine, amidon pré-gélatinisé, laurylsulfate de sodium, et dioxyde de titane.

TARO-RAMIPRIL capsules à 10 mg contient: jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 2, rouge FD&C n° 3, gelatin, sodium lauryl sulfate and titanium dioxide.

Composition d'encre d'impression de capsule : oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, propylèneglycol, vernis à la gomme laque

5 mg: gélules rouge et blanches de taille 4 remplies d'une poudre homogène blanche à crème, dont le capuchon porte la mention « RANBAXY » et dont le corps porte la mention « R-5 ».

10 mg: gélules bleues et blanches de taille 4 remplies d'une poudre homogène blanche à crème, dont le capuchon porte la mention « RANBAXY » et dont le corps porte la mention « R-10 ».

Les capsules TARO-RAMIPRIL à 5 mg et 10 mg sont disponibles en flacons de polyéthylène blanc à haute densité (PEHD) de 30, 100 et 500 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

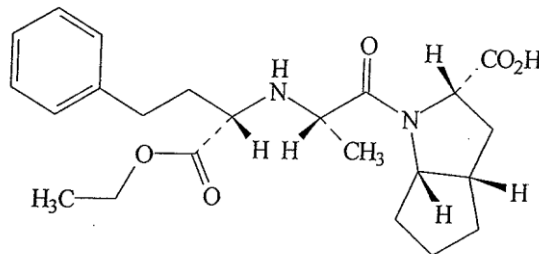
Nom propre : Ramipril

Nom chimique : *(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid*

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

Masse moléculaire : 416.5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline, blanche ou blanc cassé dont le point de fusion se situe entre 114° C. Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans le méthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à l'insu, à dose unique, croisée randomisée de traitement a comparé la biodisponibilité des gélules de 2,5 mg de TARO-RAMIPRIL (capsules de ramipril) (Sun Pharma Canada Inc.) aux gélules de 2,5 mg d'ALTACE<sup>MD</sup> (capsules de ramipril) (Sanofi-Aventis Canada Inc., actuellement Valeant Canada LP) administrées à 40 volontaires Asiatique, Indien masculins des 19 – 40 années, en santé et à jeun. Les données des mesurées dans 36 sujets sont résumées aux tableaux suivants.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE**

<p style="text-align: center;"><b>Ramipril</b> 1 x (2,5 mg) À partir des données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Essai*	Référence†	% rapport Moyenne des moindres carrés	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (pg.hr/mL)	3680,0 3999,4 (49,0)	3618,1 3762,9 (33,4)	101,1	93,3 – 109,6
ASC <sub>0-∞</sub> (pg.hr/mL)	3796,7 4125,9 (48,8)	3753,0 3906,3 (34,2)	97,9	90,9 – 105,4
C <sub>max</sub> (pg/mL)	5830,9 6605,4 (50,6)	5814,8 6322,2 (45,5)	99,2	88,1-111,6
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (hr)	0,6 (0,4-1,0)	0,5 (0,3 -1,3)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (hr)	1,4 (85,0)	1,6 (91,1)		

\* TARO-RAMIPRIL (capsules de ramipril) à 2,5 mg (Sun Pharma Canada, Inc.)

† PrALTACE<sup>®</sup> (capsules de ramipril) à 2,5 mg (Sanofi-Aventis Canada, Inc., filiale de Valeant Canada LP) ont été achetées au Canada.

<sup>^</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (plage médiane)

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

Une étude à l'insu, à dose unique, croisée randomisée de traitement a comparé la biodisponibilité des gélules TARO-RAMIPRIL aux gélules d'ALTACE<sup>MD</sup> (Sanofi-Aventis Canada Inc., actuellement Valeant Canada LP), administrées à dosée 1 x 10 mg capsule, a été menée dans des conditions de jeûne auprès de 50 hommes, adultes et en santé. Le tableau ci-dessous résume les résultats :

<p style="text-align: center;"><b>Ramipril</b> (1 x 10 mg capsules) À partir des données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Essai*	Référence†	% rapport Moyenne des moindres carrés	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>0-T</sub> (ng-hr/mL)	24,56/ 26,27 (39,8%)	24,23/ 26,93 (65,3%)	101,72	95,99 – 107,79
ASC <sub>0-I</sub> (ng-hr/mL)	25,48/ 27,29 (39,8%)	25,14/ 27,89 (64,2%)	101,89	95,95 – 108,19
C <sub>max</sub> (ng/mL)	40,07/ 48,57 (64,9%)	41,44/ 50,82 (84,0%)	97,59	85,33-111,60
T <sub>max</sub> <sup>~</sup> (h)	0,58 (0,18)	0,51 (0,18)	-	-
Kel <sup>~</sup> (1/h)	0,86 (0,38)	0,79 (0,32)	-	-
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	1,13 (0,98)	1,14 (0,81)	-	-

\* TARO-RAMIPRIL capsules à 10 mg (Sun Pharma Canada, Inc.)

† PrALTACE<sup>®</sup> capsules à 10 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc., actuellement Valeant Canada LP) ont été achetées au Canada.

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés

~ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Tableau 3 : Mode d'action**

Étude	Espèce	N <sup>bre</sup> par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Inhibition de l'effet hypertenseur de l'angiotensine I après l'administration orale de ramipril	Rat	$n = 6$	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.
	Chien	$n = 3$	orale		
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>		$IC_{50} = 26 \pm 8$ 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 <sup>bre</sup> par groupe	Voie d'administration	Dose	Durée du traitement	Résultats
Rats spontanément hypertendus	Rat	<i>n</i> = 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 pérenéphrétique rénale (pas d'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique)	Chien	<i>n</i> = 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	<i>n</i> = 8	orale	1,10 mg/kg	aiguë	Retour à la normale des chiffres tensionnels
Libération d'un pédicule rénal obstrué	Rat	<i>n</i> = 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 <sup>14</sup>	56 %	43 %	56 %
Concentrations sanguines maximales de radioactivité	0,5 h	0,5 à 1 h	0,3 h
t <sub>1/2</sub> 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%	-	-



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 <sub>1/2</sub> (les 2) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	urine : 15 % t <sub>1/2</sub> : 9,3 h fèces : 79 % t <sub>1/2</sub> : 8 h	urine : 56 % t <sub>1/2</sub> : 7,2 et 127 h fèces : 40 % t <sub>1/2</sub> : 11 et 110 h

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

**Tableau 8 : Toxicité aiguë**

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

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 i.v. 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 i.v., des signes semblables à ceux survenus chez les souris sont apparus; la toxicité létale s'est manifestée par des convulsions cloniques (administration i.v.).

**Tableau 9 : Toxicité chronique**

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

Espèce	Durée du traitement	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Rat	6 mois	10 et 20 M 10 et 20 F	Orale	0,1, 0,25, 3,2, 40, 500	Toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. De $\geq 40$ 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 fibro-musculaires de nature non évolutive dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac.
Rat	6 mois	20 M 20 F	Orale	3,2, 40, 500, 1/3 solution de Ringer à boire	Toutes les doses : formation de coussinets fibro-musculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse du fond de l'estomac.
Rat	18 mois	20 et 25 M 20 et 25 F	Orale	0,25, 3,2, 40, 500	De $\geq 32$ mg/kg/jour : coussinets fibro-musculaires dans la muqueuse du fond de l'estomac, atrophie localisée du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. De $\geq 40$ 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	320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	6 mois	6 M, 6 F	Orale	3,2, 32, 320	32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie juxtaglomérulaire.

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

**Tableau 10 : Reproduction et tératologie**

Espèce	N <sup>bre</sup> 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 <sup>e</sup> jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation	De $\geq$ 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.  500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20 F	10, 100, 1 000	Du 7 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de la gestation	1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez 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 <sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour de la lactation	De $\geq$ 100 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour, élargissement du bassinnet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague- Dawley)	20 F	100	Du 17 <sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour de la lactation	Chez les petits : élargissement du bassinnet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.
Lapin (himalayen)	15 F	0,4, 1, 2,5	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation	0,4 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus. 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. 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 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour de la gestation	Toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/jour : 2 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 50 mg/kg/jour : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 500 mg/kg/jour : mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 pertes de poids, 4 vomissements, 4 diarrhées.

**Pouvoir mutagène**

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

**Pouvoir carcinogène**

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

## RÉFÉRENCES

1. Benetos, A., D. Vasmant, P. Thiéry et coll. «Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S153 à S156.
2. Burris, J.F. «The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S131 à S133.
3. Carré, A., D. Vasmant, J. Elmalem et coll. «Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S141 à S143.
4. Heidbreder, K., K.-L. Froer, B. Bauer et coll. «Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S169 à S173.
5. Hosie, J. et P. Meredith. «The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S125 à S127.
6. Lenox-Smith, A.J., R.B. Street, F.D Kendall. «Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension.» *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S150 à S152.
7. Manhem, P.J.O., S.G Ball, J.J Morton, G.D Murray, B.J Leckie, R Fraser, J.I.S Robertson. «A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man.» *Br J Clin. Pharmacol*, n° 20, 1985, p. 27 à 35.
8. McCarron, D. et les chercheurs du Ramipril Multicenter Study Group. «24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects», *Clin Cardiol*, n° 14, 1991, p. 737 à 742.
9. Mills, T.P. «Ramipril: A review of the new ACE inhibitor» *J of the Arkansas Medical Society*, février 1992, vol. 88, n° 9, p. 437 à 440.
10. Reinich, W., H.M. Hoffmann, W. Hoffmann. «Treatment of hypertension with the new ACE- inhibitor Ramipril.» (Traduction) *Therapiewoche Österreich*, n° 7, 1992, p. 112 à 119.
11. Rosenthal, J., G. Buehler, W. Koenig, et coll. «Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin», *J of Cardiovascular Pharmacology*, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S122 à S124.
12. Saalbach, R., G. Wochnik, H. Mauersberger, et coll. «Antihypertensive Efficacy, Tolerance,

- and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study», J of Cardiovascular Pharmacology, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S134 à S136.
13. Schnaper, H.W. «Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension», J of Cardiovascular Pharmacology, n° 18 (suppl. 2), 1991, S128 à S130.
  14. Schreiner, M., B. Berendes, M. Verho, et coll. «Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension», J of Cardiovascular Pharmacology, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S137 à S140.
  15. Vasmant, D., P. Lendresse, J.-C. Lemarie, et coll. «Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study», J of Cardiovascular Pharmacology, n° 18 (suppl. 2), 1991, p. S144 à S146.
  16. Vierhapper, H., U. Witte, W. Waldhausl. «Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498», J Hypertens, n° 4, 1986, p. 9 à 11.
  17. Pr ALTACE<sup>®</sup>, Valeant Canada LP, Quebec, Monographie du Produit, date de révision: le 12 avril 2018, N° de contrôle de la présentation : 212643.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TARO-RAMIPRIL**  
(Capsules de Ramipril, Norme Mfr.)  
Capsules dosées à 5 mg et 10 mg

**Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre TARO-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 de TARO-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 de TARO-RAMIPRIL.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament : **Tension artérielle élevée (hypertension)**

TARO-RAMIPRIL fait baisser la tension artérielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique (« médicament qui élimine l'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 garder votre tension artérielle basse.

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

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, qui ne cause pas de symptôme. Ce n'est pas parce que 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 votre médicament régulièrement, comme votre médecin vous l'a prescrit.

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

- **Alcool :** éviter les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut causer un effet négatif sur la 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 :** Arrêtez de fumer.

##### Les effets de ce médicament :

TARO-RAMIPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA car leurs ingrédients médicinaux se terminent par

« -PRIL ».

Ce médicament ne permet pas de guérir la maladie dont vous souffrez mais il aide à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre TARO-RAMIPRIL régulièrement même si vous vous sentez bien.

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

**Ne prenez pas TARO-RAMIPRIL si :**

- vous êtes allergique au ramipril ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) dont les symptômes sont une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, après avoir reçu l'un des inhibiteurs de l'ECA ou sans raison connue. Parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous avez déjà présenté ce type de réaction;
- vous avez reçu le diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire qui est associé à un risque accru de réaction allergique et qui est transmis d'une génération à l'autre. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre TARO-RAMIPRIL pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé et même entraîner sa mort;
- vous allaitez, car ramipril passe dans le lait maternel;
- vous prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), à cause du risque accru de réaction allergique grave causant un gonflement du visage ou du cou (œdème de Quincke) quand ce médicament est pris avec TARO-RAMIPRIL; Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre TARO-RAMIPRIL.
- vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des 2);
- vous souffrez d'hypotension (basse pression);
- Vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- vous prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (comme RASILEZ®) et vous présentez l'une des affections suivantes :
  - diabète
  - maladie rénale

- taux de potassium élevés
- insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et vous présentez l'une des affections suivantes :
  - diabète avec lésion aux organes cibles
  - maladie rénale
  - taux de potassium élevés
  - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle

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

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Ramipril

**Les ingrédients non médicamenteux importants sont :**

oxyde de fer noir, gélatine, hydroxyde de potassium, amidon prégélatinisé, propylène glycol, vernis à la gomme laque, laurylsulfate de sodium, et dioxyde de titane.

En plus, TARO-RAMIPRIL capsules à 5 mg contient: bleu FD&C n° 1 et rouge FD&C n° 40  
 TARO-RAMIPRIL capsules à 10 mg contient: jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 2 et rouge FD&C n° 3

**Les formes posologiques sont :**

Capsules dosées à 5 mg et 10 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**  
**TARO-RAMIPRIL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TARO-RAMIPRIL, cessez de prendre votre médicament et communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

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

- vous êtes allergique à un médicament utilisé pour faire baisser la tension artérielle, quel qu'il soit;
- vous avez récemment reçu un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe ou vous envisagez d'en recevoir un;
- vous avez une sténose d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous faites du diabète ou vous avez une maladie du foie ou du rein;
- vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang);
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des

- vomissements, des épisodes de diarrhée importantes ou transpirez excessivement;
- vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques, un diurétique d'épargne potassique (« médicament qui élimine l'eau ») ou d'autres produits médicamenteux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation de TARO-RAMIPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée;
- vous suivez un régime pauvre en sel;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène comme RASILEZ®, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec TARO-RAMIPRIL n'est pas recommandée;
- vous prenez des médicaments tels que :
  - temsirolimus et évérolimus (utilisés pour traiter le cancer)
  - sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
  - la sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisé pour traiter le diabète de type II)
  - un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

Si vous prenez des inhibiteurs de l'ECA, tels que ramipril, avec ces types de médicaments, cela peut augmenter votre susceptibilité à une réaction allergique (œdème de Quincke).

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant votre traitement par TARO-RAMIPRIL. Vous devez limiter le plus possible votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

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

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

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

Le phénomène de Raynaud est une maladie causée par une mauvaise circulation du sang dans les extrémités (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 TARO-RAMIPRIL :**

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

médecin déterminera la dose qui vous convient.

**Patients prenant un diurétique (« médicament qui élimine l'eau ») ou souffrant d'une maladie rénale :** La dose de départ recommandée de TARO-RAMIPRIL est de 1,25 mg, 1 fois par jour.

**Surdose :**

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

**Dose oubliée :**

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

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Étourdissements, difficulté à garder l'équilibre en position debout
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux, congestion du nez ou des sinus, enflure des ganglions lymphatiques, bronchite, aggravation de l'asthme
- Éruption cutanée, démangeaisons, bouffées vasomotrices, inflammation de l'œil (œil rose), inflammation de la peau ou peau rouge, sensation de brûlure, inflammation de la bouche ou de la langue
- Maux de tête
- Douleurs abdominales
- Tristesse, difficulté à dormir, agitation, trouble de l'attention
- Perte des cheveux
- Altération du goût ou perte de goût, altération de la vision ou de l'ouïe
- Impuissance, diminution de la libido, augmentation du volume des seins chez l'homme

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

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

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

**Dose habituelle :**

**Traitement de l'hypertension :** La dose de départ recommandée de TARO-RAMIPRIL est de 2,5 mg, 1 fois par jour. Votre

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

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	<p><b>Tension artérielle faible :</b> étourdissement, syncope, sensation de tête légère</p> <p>Peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.</p>	√	
	<p><b>Augmentation du taux de potassium dans le sang :</b> rythme cardiaque irrégulier, faiblesse musculaire et sensation générale de mal-être</p>		√
Non fréquent	<p><b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des bras et des jambes, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer</p>		√
	<p><b>Trouble rénal :</b> changement dans la fréquence des urines, nausées, vomissement, enflure des extrémités, fatigue</p>		√
	<p><b>Trouble hépatique :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit</p>		√
	<p><b>Déséquilibre</b></p>		√

	<p><b>électrolytique:</b> faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier</p>			
Rare	<p><b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse</p>		√	
	<p><b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes qui ressemblent à ceux d'une grippe</p>		√	
	<p><b>Crise cardiaque :</b> douleur et/ou gêne thoracique, douleur dans les mâchoires, les épaules, les bras et/ou le dos, essoufflement, sueurs, sensation de tête légère, nausées</p>			√
	<p><b>Accident vasculaire cérébral (AVC) :</b> faiblesse, trouble de l'élocution, troubles visuels, maux de tête, étourdissements</p>			√
	<p><b>Œdème de Quincke intestinal :</b> douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements)</p>			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TARO-RAMIPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez TARO-RAMIPRIL entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) en communiquant avec Sun Pharma Canada Inc. at 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par Sun Pharma Canada Inc.,  
Brampton, Ontario, L6T 1C1

Date de révision: le 03 février 2020

Toutes les marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.