

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTeva-Ramipril

Capsules de ramipril

2,5 mg, 5 mg et 10 mg

BP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 20 octobre 2020

N° de contrôle de la présentation :240466

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 20 |
| SURDOSAGE..... | 22 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 25 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 26 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 27 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 27 |
| ESSAIS CLINIQUES | 28 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 32 |
| TOXICOLOGIE..... | 34 |
| RÉFÉRENCES..... | 39 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 41 |

PrTeva-Ramipril
Capsules de ramipril
BP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / Teneurs | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Orale | Capsules de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg | Amidon prégélifié, hydroxyde de magnésium, phosphate de calcium (dibasique), silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc <u>Enveloppe des capsules :</u> <i>2,5 mg</i> – AD&C rouge n° 40, dioxyde de titane, gélatine et jaune de quinoléine. <i>5,0 mg</i> – AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane et gélatine. <i>10,0 mg</i> – AD&C bleu n° 1, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine et oxyde de fer noir FDA/E172. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Teva-Ramipril (capsules de ramipril) est indiqué dans les cas suivants :

- **Traitement de l'hypertension essentielle.** Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique ou avec de la fêlodipine, un bloqueur des canaux calciques.

L'innocuité et l'efficacité du ramipril dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ayant pas été établies, l'utilisation de cet agent n'est pas recommandée pour le traitement de cette affection.

Personnes âgées (> 65 ans)

Bien que d'après l'expérience clinique, les personnes âgées (> 65 ans) ne réagissent pas différemment des jeunes, on ne peut exclure la possibilité qu'elles soient plus sensibles qu'eux à ce médicament (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Pharmacocinétique**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du ramipril n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de Teva-Ramipril n'est pas recommandé chez ces 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 FORMES PHARMACEUTIQUES, 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 ou celles 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, **Fonction rénale**, **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 Teva-Ramipril. Dans le cas d'un passage de Teva-Ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon de Teva-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 m²);
 - hyperkaliémie (> 5 mMol/L);
 - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension.(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Double inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et **Fonction rénale**; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Double inhibition 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 m²)
 - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
 - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension;
- (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Double inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et **Fonction rénale**; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]);
- en concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactiques. De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérese à lipoprotéines faible densité avec le sulfate de dextrane (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système immunitaire**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) durant la grossesse peut entraîner des lésions fœtales, voire le décès du fœtus. L'administration de Teva-Ramipril doit être interrompue le plus tôt possible après la détection de la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Femmes enceintes).**

Généralités

Toux

Une toux sèche et persistante — qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement ou une réduction de la dose de ramipril — ayant déjà été signalée, pareille possibilité doit être considérée dans le diagnostic différentiel de la toux (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

Certains effets indésirables (p. ex. certains symptômes d'une baisse de la tension artérielle, comme la sensation de tête légère, 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).

Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]

Des données indiquent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, comme le ramipril, ou d'un ARA et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée

ou grave (débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'emploi de Teva-Ramipril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'emploi de Teva-Ramipril en concomitance avec un ARA est contre-indiqué chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris Teva-Ramipril, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les ARA et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients, étant donné qu'on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système cardiovasculaire

Sténose aortique

Il est possible, sur le plan théorique du moins, que l'administration de vasodilatateurs diminue l'irrigation coronarienne particulièrement chez les patients atteints de sténose aortique, car ces agents n'entraînent pas de réduction très importante de la postcharge.

Hypotension

Des cas d'hypotension symptomatique ont été observés à la suite de l'administration de ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou encore après une augmentation de la posologie. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodé, 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 excessive 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 Teva-Ramipril que si des mesures visant à prévenir une chute excessive de la TA et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la TA peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques). En raison du risque de baisse de la TA chez ces patients, le traitement par Teva-Ramipril doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis de près au cours des premières semaines du traitement, de même que lors de toute

augmentation de la posologie. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut causer une hypotension excessive chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque congestive grave associée ou non à une insuffisance rénale; en outre, ce traitement a été associé à de l'oligurie et/ou à une hyperazotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

En présence d'hypotension, placer le patient en position couchée et lui administrer, au besoin, une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration de doses subséquentes, que l'on peut généralement administrer sans problème après augmentation de la TA par expansion volumique chez les patients hypertendus. On doit cependant envisager d'administrer de plus faibles doses de Teva-Ramipril et/ou de réduire la posologie du diurétique administré en concomitance.

Teva-Ramipril peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut avertir les patients de signaler la présence d'une sensation ébrieuse, surtout au cours des premiers jours du traitement par Teva-Ramipril. En cas de syncope, il faut dire au patient d'arrêter le traitement et de consulter son médecin.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Une élévation de la kaliémie ($> 5,7$ mEq/L) a été observée chez environ 1 % des patients hypertendus ayant reçu du ramipril dans les essais cliniques. Dans la plupart des cas, il s'agissait de hausses isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. Aucun patient hypertendu n'a été obligé d'interrompre le traitement en raison d'hyperkaliémie. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré ainsi que l'emploi concomitant d'agents pour le traitement de l'hypokaliémie ou de médicaments associés à une augmentation des taux de potassium sérique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – **Interactions médicament-médicament**).

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose

Agranulocytose et dépression médullaire ont déjà été causées par les inhibiteurs de l'ECA et plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie ont été signalés dans lesquels une relation avec le ramipril ne peut être exclue. Toutefois, l'expérience actuelle que l'on possède de ce médicament indique que ces cas sont rares. Le risque de réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA est plus élevé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou une collagénose concomitante (p. ex. un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin. Une détermination périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – **Surveillance et épreuves de laboratoire** et EFFETS INDÉSIRABLES – **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Sang**).

Il faut aviser les patients de signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre), car ces derniers peuvent évoquer une neutropénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES – **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

Fonctions hépatique/biliaire

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été constatés pendant le traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non une anomalie préexistante de la fonction hépatique. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé après l'arrêt du traitement. On a également signalé des cas d'élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique pendant le traitement par le ramipril (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Par conséquent, tout patient qui présente des symptômes inexpliqués lors d'un traitement par Teva-Ramipril, en particulier durant les premières semaines ou les premiers mois, devrait subir une série complète d'épreuves de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. L'interruption du traitement par Teva-Ramipril doit également être envisagée au besoin.

Aucune étude adéquate n'a été réalisée chez les patients atteints de cirrhose ou d'autres dysfonctions hépatiques. La réponse au traitement par Teva-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'ascite, le SRA peut-être activé de manière importante. Teva-Ramipril doit donc être utilisé avec beaucoup de précautions 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. On ignore le mécanisme à l'origine de ce syndrome. Tout patient qui présente un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques lors d'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA doit cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Système immunitaire

Œdème de Quincke – Tête et cou ou extrémités

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez certains patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, y compris du ramipril.

On a signalé de l'œdème de Quincke potentiellement fatal chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris Teva-Ramipril. La fréquence 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 peut être mortel s'il est associé à une atteinte laryngée. Par conséquent, si

un stridor laryngé survient, ou si un œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue ou la glotte se manifeste, l'administration de Teva-Ramipril doit être interrompue immédiatement et le patient doit être traité de manière adéquate puis suivi jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Le problème se résorbe généralement sans traitement lorsque l'œdème est limité au visage ou aux lèvres, mais des antihistaminiques peuvent quand même être utiles pour soulager les symptômes. Toutefois, lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies respiratoires, il faut administrer un traitement adéquat sans tarder (comprenant entre autres l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 ml d'épinéphrine à 1:1000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES – **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**, **Hypertension essentielle – Effets indésirables peu courants (< 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 CONTRE-INDICATIONS).

Œdème de Quincke – Intestins

Des cas d'œdème de Quincke touchant les voies intestinales ont été signalés chez certains patients ayant reçu des inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (accompagnées ou non de nausées ou de vomissements) ainsi qu'un œdème de Quincke facial dans certains cas. Les symptômes d'œdème de Quincke intestinal se sont résorbés à l'arrêt du traitement.

La fréquence d'œdème de Quincke observée durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les personnes de race noire que chez les autres patients.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke sans rapport avec l'administration d'un inhibiteur de l'ECA peuvent être plus exposés à ce problème que les autres lors d'un tel traitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Un œdème de Quincke peut survenir pendant le traitement par Teva-Ramipril, y compris un œdème laryngé, et en particulier après l'administration de la 1^{re} dose.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes à dialyse

Des cas de réaction anaphylactoïde ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA et une dialyse concomitante au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex.

membranes en polyacrylonitrile). Par conséquent, l'emploi de Teva-Ramipril est contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (voir CONTRE-INDICATIONS). La dialyse doit être interrompue immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement ou hypotension prononcée. Ces symptômes ne sont pas soulagés par l'administration d'antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, on doit songer à employer un autre type de membrane à dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

Certains patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont présenté, dans de rares cas, une réaction anaphylactoïde potentiellement mortelle durant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) par le sulfate de dextran. L'interruption provisoire du traitement avant chaque aphaérèse a permis d'éviter la survenue de ce type de réactions. Par conséquent, l'emploi de Teva-Ramipril est contre-indiqué chez les patients soumis à une aphaérèse des LDL par le sulfate de dextran (voir CONTRE-INDICATIONS). Si un tel traitement est nécessaire, on doit songer à employer un autre type d'aphérèse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée mettant en danger le pronostic vital ont été signalés pendant une désensibilisation au venin d'hyménoptères (p. ex. abeilles, guêpes) chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA. L'interruption du traitement pendant ≥ 24 heures a permis d'éviter la réaction anaphylactoïde chez ces patients, mais une provocation accidentelle subséquente en a toutefois provoqué la réapparition.

Réactions nitritoïdes – Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en concomitance par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont Teva-Ramipril (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie

Teva-Ramipril peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine chez les patients qui subissent une chirurgie ou une anesthésie avec des agents provoquant de l'hypotension. La correction d'une hypotension considérée comme due à ce mécanisme peut être effectuée par remplissage vasculaire.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Une altération de la fonction rénale a été observée chez certaines personnes prédisposées par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'administration d'agents qui inhibent ce système a été associée à des cas d'oligurie, d'hyperazotémie progressive et, dans de rares circonstances, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès chez des patients dont la fonction rénale pouvait dépendre de l'activité de ce système, comme dans le cas des patients atteints d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou, en présence d'un seul rein, unilatéral, et dans

le cas des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave. L'administration concomitante de diurétiques peut augmenter encore davantage le risque chez les patients prédisposés; l'arrêt du traitement diurétique pourrait donc se révéler nécessaire.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – y compris Teva-Ramipril – ou des ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré (de type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Double inhibition 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 Teva-Ramipril, en association avec un ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué chez les patients souffrant de diabète avec des lésions aux organes cibles, d'une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA] par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

L'administration de Teva-Ramipril doit être accompagnée d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Teva-Ramipril doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux, car ces patients peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou plus espacées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La fonction rénale des insuffisants rénaux qui reçoivent du ramipril doit faire l'objet d'une surveillance étroite appropriée durant le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à une femme enceinte peut entraîner une morbidité fœtale et néonatale, voire le décès de l'enfant. L'administration de Teva-Ramipril doit être interrompue le plus tôt possible après la détection de la grossesse et, si possible, un traitement de rechange doit être mis en route. Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertensif pour lequel l'innocuité durant la grossesse a été établie.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué pendant la grossesse.

Des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations de la structure cardiaque, ainsi que des malformations neurologiques, ont été signalées à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associé à des cas de lésions fœtales et néonatales comprenant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et le décès. Des cas d'oligoamnios ont également été signalés, dont l'origine semblait être une diminution de la

fonction rénale du fœtus. L'oligoamnios, dans ce cadre, a été associé à des contractures des membres du fœtus, à une malformation craniofaciale et à une hypoplasie pulmonaire.

On doit surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons qui ont été exposés aux inhibiteurs de l'ECA *in utero*. En cas d'oligurie, on doit surtout veiller à maintenir la TA et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou d'effectuer une dialyse pour rétablir la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; il faut cependant savoir que d'après le peu d'expérience que l'on possède, ces méthodes ne sont pas associées à des avantages cliniques significatifs.

On ignore si l'hémodialyse permet d'éliminer le ramipril ou le ramiprilate de l'organisme.

Données chez l'animal

Le ramipril n'a pas eu d'effet tératogène dans les études menées chez des rates, des lapines et des macaques de Buffon gravides à des doses qui représentaient respectivement 2500, 6,25 et 1250 fois la dose maximale chez l'humain. Chez le rat, la dose la plus élevée (1000 mg/kg) a entraîné une diminution de la consommation maternelle de nourriture, laquelle s'est traduite par une réduction du poids des petits à la naissance ainsi que par une diminution du gain pondéral durant l'allaitement. Les effets sur la mère ont été le décès (≥ 100 mg/kg) ainsi qu'une diminution pondérale chez le lapin, et le décès (≥ 50 mg/kg), ainsi que des vomissements et une diminution du gain pondéral chez le macaque.

Femmes qui allaitent

On a pu déceler la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. Par conséquent, l'emploi de Teva-Ramipril est contre-indiqué durant l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (> 65 ans)

Bien que d'après l'expérience clinique, les personnes âgées (> 65 ans) ne réagissent pas différemment des jeunes, on ne peut exclure la possibilité qu'elles soient plus sensibles qu'eux à ce médicament. On recommande d'évaluer la fonction rénale au début du traitement chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – **Populations particulières et états pathologiques**, **Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

On recommande de surveiller la numération leucocytaire, afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Par ailleurs, on recommande d'effectuer des mesures plus fréquentes durant la phase initiale du traitement ainsi que chez les patients :

- qui présentent une insuffisance rénale;

- qui sont atteints d’une collagénose concomitante (p. ex. lupus érythémateux ou sclérodermie); ou
- qui reçoivent d’autres médicaments susceptibles de modifier le profil sanguin (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – **Interactions médicament-médicament**, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance de la fonction rénale

L’administration de Teva-Ramipril doit être accompagnée d’une évaluation appropriée de la fonction rénale, en particulier au cours des premières semaines du traitement.

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

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

Surveillance des concentrations d’électrolytes

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le ramipril étant un antihypertenseur, la plupart des effets indésirables de cet agent sont causés par 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 a été observé chez 0,1 % des patients ayant reçu un diurétique en concomitance avec le ramipril.

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans ces essais étaient les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleur thoracique (2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %) et dyspnée (1,1 %). Parmi les patients ayant reçu du ramipril, 0,8 % ont dû interrompre le traitement en raison d’EI cliniques. Environ 1 % des patients ayant participé aux essais cliniques contrôlés menés en Amérique du Nord ont dû interrompre le traitement en raison de toux.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Hypertension essentielle

L'innocuité du ramipril a été évaluée chez plus de 4000 patients hypertendus. Près de 500 patients âgés ont participé aux essais contrôlés. L'innocuité à long terme a été évaluée chez près de 700 patients ayant été traités pendant 1 an ou plus. Aucune augmentation de la fréquence d'EI n'a été observée chez les patients âgés ayant reçu la même dose quotidienne. Aucune association n'a été observée entre la fréquence globale des EI et la durée du traitement ou la dose quotidienne totale.

Les EI graves observés dans les essais cliniques (n = 972) contrôlés par placebo menés en Amérique du Nord sur le traitement de l'hypertension par le ramipril administré seul sont les suivants : infarctus du myocarde (0,3 %), œdème (0,2 %), hypotension (0,1 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), syncope (0,1 %). La fréquence d'œdème de Quincke observée parmi tous les patients ayant reçu du ramipril en concomitance avec un diurétique (n = 1 244) dans le cadre des essais menés en Amérique du Nord est de 0,1 %.

Les EI les plus fréquents observés chez les patients hypertendus ayant reçu le ramipril seul pendant au moins un an (n = 651) dans le cadre de ces essais sont les suivants : céphalées (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleur thoracique (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 %). Cinq patients (0,8 %) ont dû interrompre le traitement en raison d'EI cliniques.

Un excès d'infections des voies respiratoires supérieures et de syndromes grippaux a été observé chez les patients recevant du ramipril dans les essais contrôlés par placebo. Or comme ces études ont été menées avant que ne soit reconnue la relation entre les inhibiteurs de l'ECA et la toux, il est possible que certains de ces cas représentent en fait une toux causée par le ramipril. En effet, dans une étude d'une durée de un an menée ultérieurement, une accentuation de la toux a été notée chez près de 12 % des patients traités par du ramipril, manifestation qui a entraîné l'interruption du traitement chez environ 4 % d'entre eux. Environ 1 % des patients ayant reçu uniquement du ramipril dans les essais cliniques contrôlés menés en Amérique du Nord (n = 972) ont dû interrompre le traitement en raison de toux.

Effets indésirables peu courants (< 1 %)

Les EI cliniques survenus chez < 1 % des patients ayant reçu le ramipril dans les essais cliniques contrôlés 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – **Hématologie**, Neutropénie et agranulocytose).

Fonction hépatobiliaire : Hausse des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée. Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient.

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 signalé 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.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

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

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

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

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

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

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

Système endocrinien : Syndrome d'antidiurèse inappropriée.

Appareil digestif : stomatite aphteuse.

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

Fonction hépatobiliaire : insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique, hépatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle); dans des cas isolés, une détérioration de la fonction hépatique (y compris une insuffisance hépatique aiguë) peut survenir.

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

Autres : gynécomastie, présence d'anticorps antinucléaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau III Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|---|------|---|---|
| ENTRESTO^{MC} (sacubitril/valsartan) | T | L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO ^{MC} (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 ^{MC} (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'ENTRESTO ^{MC} du début du traitement par Teva-Ramipril. Dans le cas d'un passage de Teva-Ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de Teva-Ramipril et l'initiation du traitement par l'association sacubitril/valsartan. (voir CONTRE-INDICATIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) |
| Acénocoumarol | EC | Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril. | Dans le cadre d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative. |
| Agents provoquant la libération de rénine | C | Augmentation de l'effet antihypertenseur | Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques) augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril. |
| Agents augmentant la concentration sérique de potassium | EC | Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. | Il faut réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtèrene, l'amiloride, les suppléments potassiques, ou d'autres produits médicinaux susceptibles d'augmenter la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie avérée; de plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration sérique de potassium, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative, parfois grave, de celle-ci. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens). |
| Alcool | C | Augmentation de la vasodilatation. | L'alcool peut accroître l'effet de Teva-Ramipril. |
| Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres | T | | Probabilité accrue de réactions hématologiques. |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|---|------|---|---|
| agents pouvant modifier le profil sanguin | | | |
| Antiacides | CT | Pas d'effet | Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramipril. |
| Antidiabétiques (p. ex. insuline et sulfonylurées) | EC | L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. | Il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant. |
| Traitement diurétique concomitant | EC | Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement. | On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de Teva-Ramipril soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par Teva-Ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ de Teva-Ramipril et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance avec le ramipril. |
| Thérapie de désensibilisation | | Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA. | Il est présumé que cet effet pourrait également se produire en relation avec d'autres allergènes. |
| Digoxine | EC | Dans le cadre d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine. | |
| Inhibiteurs de la DDP- | | Les patients qui suivent un | Il faut user de prudence en instaurant un |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|--|-------|---|--|
| IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) | | traitement par un inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke. | traitement par Teva-Ramipril chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou vice-versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités , Œdème de Quincke à la tête et au cou). |
| Double inhibition du système rénine-angiotensine par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène | EC, C | | <p>La double inhibition du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'emploi de Teva-Ramipril en association avec un ARA est contre-indiqué chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, comme Teva-Ramipril, avec d'autres agents bloquant le système rénine-angiotensine, 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 fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Double inhibition du système rénine-angiotensine</u>).</p> |
| Or | C | Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en concomitance par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont le ramipril. | |
| Héparine | T | Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible. | |
| Lithium | EC | On a observé une augmentation de la concentration sérique de lithium ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium. | Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium. |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaire |
|--|------|--|--|
| Inhibiteurs du mTOR p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus | C | On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« mammalian target of rapamycin » : cible mammalienne de la rapamycine). | Il faut user de prudence en instaurant un traitement par le Teva-Ramipril chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou vice-versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Œdème de Quincke à la tête et au cou</u>). |
| Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) | T | On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. | Il faut user de prudence en instaurant un traitement par Teva-Ramipril chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou). |
| Agents antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique | EC | L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS augmente le risque d'atteinte rénale et peut causer une hausse du potassium sérique. | Éviter dans la mesure du possible. Sinon, il est recommandé de surveiller de près la créatinine sérique, le potassium et le poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. Augmenter la dose au besoin ou cesser le traitement par les AINS. |
| Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex. dérivés nitrés) | T | Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir. | |
| Sel | T | Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur. | |
| Vasopresseurs sympathomimétiques | | Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertenseur du ramipril. | Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance. |
| Warfarine | EC | L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière. | |

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les capsules doivent être avalées entières. NE PAS les ouvrir, les écraser, ni les croquer.

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension essentielle

La posologie de Teva-Ramipril (ramipril) doit être individualisée. Avant d'instaurer le traitement, il faut prendre en considération les autres antihypertenseurs que le patient a reçus récemment, l'ampleur de l'hypertension ainsi que la teneur du régime alimentaire en ions sodium. Il peut être également nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec Teva-Ramipril.

Monothérapie

La dose initiale recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétiques est de 2,5 mg de Teva-Ramipril une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la variation de la TA obtenue, généralement à intervalles d'au moins deux semaines. La fourchette posologique habituelle est de 2,5 à 10 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 20 mg.

Il peut arriver que l'effet hypotensif du ramipril diminue vers la fin de l'intervalle posologique chez certains patients qui le prennent une fois par jour. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la TA juste avant d'administrer le médicament, afin de vérifier si elle est maîtrisée de manière adéquate durant 24 heures. Si tel n'est pas le cas, on doit envisager d'augmenter la dose ou d'administrer la même dose quotidienne, mais en 2 prises plutôt qu'une. S'il est impossible de maîtriser les chiffres tensionnels uniquement avec Teva-Ramipril, un diurétique peut être ajouté au traitement. Cela fait, il peut être possible ensuite de diminuer la posologie de Teva-Ramipril.

Administration concomitante d'un diurétique

On observe parfois des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de la première dose de Teva-Ramipril, phénomène davantage probable chez les patients qui reçoivent déjà un diurétique. Pour diminuer le risque d'hypotension, on recommande d'interrompre si possible l'administration du diurétique pendant 2 ou 3 jours avant le début du traitement par Teva-Ramipril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si le patient ne peut se passer du diurétique, on doit alors lui administrer une dose initiale de Teva-Ramipril de 1,25 mg et le surveiller attentivement pendant plusieurs heures, c.-à-d. jusqu'à ce que la TA se soit stabilisée. La posologie du ramipril peut ensuite être ajustée graduellement (comme on l'indique ci-dessus), jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Emploi en présence d'insuffisance rénale

La posologie initiale de Teva-Ramipril recommandée pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73 m² (créatinine sérique > 2,5 mg/dL) est de 1,25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'elle atteigne 5 mg par jour au total. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m²), la dose maximale quotidienne totale de Teva-Ramipril est de 2,5 mg.

Emploi en présence d'insuffisance hépatique

La réponse à Teva-Ramipril peut être soit accentuée, soit affaiblie. Par conséquent, le traitement chez ces patients ne doit être amorcé que sous étroite surveillance médicale. La dose quotidienne maximale permise dans de tels cas est de 2,5 mg.

SURDOSAGE

On possède peu de données sur le surdosage par le ramipril chez l'humain, car seuls deux cas ont été signalés.

En cas de surdosage par le ramipril, les manifestations cliniques les plus probables sont les symptômes d'une hypotension prononcée, que l'on traite normalement par remplissage vasculaire au moyen de soluté physiologique salin.

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 connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Mesures à prendre

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 α_1 adrénergique (p. ex. norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide), laquelle n'est généralement offerte que par quelques laboratoires de recherche, en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'efficacité de la diurèse osmotique, de la modification du pH urinaire, de l'hémofiltration ou de la dialyse pour accélérer l'élimination du ramipril ou du ramiprilate de l'organisme. Si l'on considère malgré tout recourir à la dialyse ou à l'hémofiltration, se reporter à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – **Système immunitaire**, Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Après administration orale, Teva-Ramipril est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son principal métabolite actif.

L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictive. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une diminution des taux d'angiotensine II, ce qui se traduit par une diminution de la vasoconstriction et par une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Cette dernière réduction peut, à son tour, entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique). La diminution des taux d'angiotensine II et l'absence consécutive de rétroaction négative sur la sécrétion rénale de rénine entraînent une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA étant identique à la kinase II, le ramipril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine (un peptide vasodilatateur), phénomène qui pourrait contribuer à son effet thérapeutique.

Pharmacodynamie

L'administration de ramipril à des patients atteints d'hypertension légère ou modérée entraîne une réduction de la TA en position couchée ou debout, accompagnée généralement de variations orthostatiques ou de modifications de la fréquence cardiaque mineures ou nulles. L'hypotension orthostatique symptomatique est une manifestation peu fréquente, mais elle peut se produire chez les patients qui présentent une déplétion sodée ou volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans diverses études à dose unique, l'administration de 5 à 20 mg de ramipril a entraîné une diminution de la TA en moins d'une à deux heures, réduction ayant atteint un maximum 3 à 6 heures après l'administration de l'agent. Aux doses recommandées, l'administration unquotidienne a produit un effet antihypertenseur qui s'est maintenu pendant 24 heures.

Il semble que l'efficacité du ramipril ne soit pas très différente chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les jeunes patients adultes après administration de doses quotidiennes égales.

Dans des études ayant comparé la même dose quotidienne de ramipril administrée en une seule dose le matin ou en deux doses fractionnées par jour, on a observé que la baisse de la TA, mesurée le matin au moment où les concentrations sanguines sont minimales, était plus marquée chez les patients qui avaient reçu le produit en deux temps.

Bien que le mécanisme par lequel le ramipril réduit la TA semble résulter principalement de la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, le ramipril a un effet antihypertenseur même chez les patients qui présentent une hypertension à rénine basse.

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

L'interruption soudaine de l'administration de ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide de la TA.

Pharmacocinétique

Tableau IV — Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés après administration d'une dose unique de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de ramipril sous forme de capsules

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

Absorption

Le ramipril est rapidement absorbé après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en moins d'une heure. Même si la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal ralentit l'absorption, l'ampleur de l'absorption, qui s'établit à 50 % – 60 %, n'en est pas affectée significativement.

Jusqu'à concurrence de 5 mg, l'administration d'une dose unique de ramipril entraîne des concentrations plasmatiques de ramipril et de ramiprilate qui augmentent davantage que si elles étaient proportionnelles à la dose; toutefois, entre 5 mg et 20 mg, l'augmentation est proportionnelle à la dose dans les deux cas. Cette pharmacocinétique non linéaire observée aux doses faibles de ramipril s'explique par le fait que la liaison du ramiprilate à l'ECA soit saturable. À l'état d'équilibre, l'ASC_{0,24 h} du ramiprilate est proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique recommandé. La biodisponibilité absolue du ramipril et du ramiprilate est respectivement de 28 % et de 44 %, ce que l'on constate après administration d'une dose orale unique de 5 mg et d'une dose équivalente par voie intraveineuse.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière triphasique. La diminution rapide du début, qui reflète la phase de distribution du médicament, possède une demi-vie de 2 à 4 heures. Étant donné que le ramiprilate se lie fortement à l'ECA et qu'il s'en dissocie lentement, son élimination présente deux phases. Ainsi la demi-vie de la phase d'élimination apparente est de 9 à 18 heures, tandis que celle de la phase d'élimination terminale est supérieure à 50 heures. La demi-vie du ramiprilate est de 13 à 17 heures après administration de doses multiples quotidiennes de 5 à 10 mg de ramipril, mais elle est considérablement plus longue (27 à 36 heures) avec des doses de 2,5 mg.

La concentration plasmatique du ramiprilate atteint l'équilibre au bout de la quatrième dose lorsque le produit est administré une seule fois par jour. À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ramiprilate est plus élevée que celle observée après l'administration de la

première dose de ramipril, en particulier lorsque celle-ci est faible (2,5 mg).

Distribution

Une fois absorbé, le ramipril subit une hydrolyse hépatique rapide, ce qui le transforme en son métabolite actif, le ramiprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate sont observées 2 à 4 heures après l'administration du médicament. Le taux de liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celui du ramiprilate, d'environ 56 %.

Métabolisme : Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, métabolite actif, ainsi qu'en divers métabolites inactifs, à savoir un ester et un acide dicétopipéraziniques, ainsi que les dérivés glucuronocconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Excrétion

Après l'administration de ramipril par voie orale, environ 60 % de la molécule mère et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine, et environ 40 % se retrouvent dans les selles. La quantité retrouvée dans les fèces peut être constituée des métabolites éliminés par excrétion biliaire et/ou de la fraction non absorbée du médicament. Moins de 2 % de la dose administrée se retrouve inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées

Une étude de pharmacocinétique menée auprès d'un nombre restreint de patients âgés ayant reçu une dose unique de ramipril indique que les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC du ramiprilate sont plus élevées chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – **Populations particulières, Personnes âgées**).

Race

En règle générale, les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA sont moins prononcés chez les personnes de race noire.

Insuffisance hépatique

Les taux plasmatiques de ramipril sont environ 3 fois plus élevés chez les insuffisants hépatiques, mais les concentrations maximales de ramiprilate ne sont pas différentes de celles que l'on observe chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Insuffisance rénale

L'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites est plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ainsi l'administration de doses multiples de 5 mg de ramipril entraîne-t-elle une C_{max} et une ASC plus élevées chez les patients présentant une clairance rénale $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ que chez les sujets normaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – **Dose recommandée et ajustement posologique**, *Emploi en présence d'insuffisance rénale*).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C et les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 25 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Teva-Ramipril (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure dans les teneurs suivantes :

- 2,5 mg : Capsules de gélatine dure opaques à coiffe orange et à corps blanc, portant les inscriptions **N** et **2.5** imprimées à l'encre noire de part et d'autre de la coiffe et du corps.
- 5 mg : Capsules de gélatine dure opaques à coiffe rouge et à corps blanc, portant les inscriptions **N** et **5** imprimées à l'encre noire de part et d'autre de la coiffe et du corps.
- 10 mg : Capsules de gélatine dure opaques à coiffe bleue et à corps blanc, portant les inscriptions **N** et **10** imprimées à l'encre noire de part et d'autre de la coiffe et du corps.

COMPOSITION

Les capsules Teva-Ramipril (ramipril) contiennent les ingrédients suivants :

- 2,5 mg : Chaque capsule contient 2,5 mg de ramipril ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, hydroxyde de magnésium, phosphate de calcium (dibasique), silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc. Constitution des capsules : AD&C rouge n° 40, dioxyde de titane, gélatine et jaune de quinoléine.
- 5,0 mg : Chaque capsule contient 5,0 mg de ramipril ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, hydroxyde de magnésium, phosphate de calcium (dibasique), silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc. Constitution des capsules : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane et gélatine.
- 10,0 mg : Chaque capsule contient 10,0 mg de ramipril ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, hydroxyde de magnésium, phosphate de calcium (dibasique), silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc. Constitution des capsules : AD&C bleu n° 1, D&C rouge n° 28, oxyde de fer noir FDA/E172, dioxyde de titane et gélatine.

CONDITIONNEMENT

Teva-Ramipril est offert en capsules dosées à 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg. Flacons de 100 et 500 capsules et boîtes de 30 capsules en doses unitaires.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

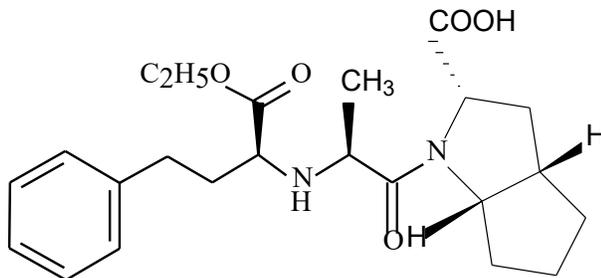
Nom propre : Ramipril

Nom chimique : Acide [2*S*,3*aS*,6*aS*]-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]propanoyl]-octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique

Formule moléculaire : C₂₃H₃₂N₂O₅

Masse moléculaire : 416,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche légèrement soluble dans l'eau et entièrement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

pH : 4,44 (solution à 0,3 %)

pKa : 5,64

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Les tableaux ci-après présentent les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative bilatérale à répartition aléatoire sur l'administration d'une dose unique de deux types de capsules de 10 mg de ramipril à 23 sujets sains de sexe masculin à jeun âgés de 18 à 55 ans.

Tableau sommaire de la biodisponibilité comparative du ramipril administré en dose unique (n = 23)

(Quantité de produit administrée : capsules Teva-Ramipril : 1 × 10 mg; capsules Altace® : 1 × 10 mg, sujets à jeun.)

Analyte : Ramipril

| Paramètres | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|--|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| | Teva-Ramipril 1 × 10 mg | Altace® 1 × 10 mg* | | |
| ASC _T (ng•h/mL) | 91,20 97,97 (44,4) | 90,31 96,91 (41,8) | 100,98 | 95,56-106,70 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 94,86 101,70 (43,7) | 93,53 100,22 (41,4) | 101,42 | 96,01-107,14 |
| C _{max} (ng/mL) | 63,38 67,01 (35,1) | 61,15 65,19 (39,9) | 103,64 | 91,67-117,18 |
| ^a t _{max} (h) | 0,5 (0,5 - 1) | 0,5 (0,5 - 1,5) | | |
| ^b t _{1/2} (h) | 1,81 (44,2) | 1,64 (34,6) | | |

^a Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

^b Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

*Les capsules Altace® de 10 mg sont fabriquées par Hoechst Marion Roussel Canada Inc. et ont été achetées au Canada.

Analyte : Ramiprilate

| Paramètres | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|--|-------------------------|---|-----------------------------------|
| | Teva-Ramipril 1 × 10 mg | Altace® 1 × 10 mg* | | |
| ASC _{0-72h} (ng•h/mL) | 180,71 193,29 (37,0) | 176,44 188,13 (36,9) | 102,42 | 95,60-109,72 |
| ASC ₁ (ng•h/mL) | 211,22 228,76 (40,4) | 213,33 239,36 (52,7) | 99,01 | 90,86-107,89 |
| C _{max} (ng/mL) | 28,85 32,30 (54,2) | 27,08 29,36 (41,4) | 106,53 | 96,38-117,76 |
| ^a t _{max} (h) | 1,27 (0,75 - 5) | 1,5 (0,75 - 3) | | |
| ^b t _½ (h) | 20,84 (83,8) | 24,32 (121,2) | | |

^a Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

^b Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

*Les capsules Altace® de 10 mg sont fabriquées par Hoechst Marion Roussel Canada Inc. et ont été achetées au Canada.

Les tableaux ci-après présentent les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative bilatérale à répartition aléatoire sur l'administration d'une dose unique de deux types de capsules de 10 mg de ramipril à 24 sujets sains de sexe masculin non à jeun âgés de 18 à 55 ans.

**Tableau sommaire de la biodisponibilité comparative du ramipril
administré en dose unique (n = 22)**

(Quantité de produit administrée : capsules Teva-Ramipril : 1 × 10 mg; capsules Altace® : 1 × 10 mg, sujets non à jeun.)

Analyte : Ramipril

| Paramètres | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|--|-------------------------|---|-----------------------------------|
| | Teva-Ramipril 1 × 10 mg | Altace® 1 × 10 mg* | | |
| ASC _T (ng•h/mL) | 108,62 122,09 (55,8) | 111,66 121,17 (44,7) | 97,28 | 90,05-105,11 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 111,55 125,17 (55,6) | 114,56 124,07 (44,2) | 97,37 | 90,18-105,14 |
| C _{max} (ng/mL) | 35,15 36,97 (31,9) | 35,88 37,61 (30,6) | 97,98 | 89,46-107,30 |
| ^a t _{max} (h) | 2,5 (1,5 - 5) | 2 (0,5 - 4) | | |
| ^b t _{1/2} (h) | 1,23 (43,0) | 1,24 (34,3) | | |

^a Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

^b Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

*Les capsules Altace® de 10 mg sont fabriquées par Hoechst Marion Roussel Canada Inc. et ont été achetées au Canada.

Analyte : Ramiprilate

| Paramètres | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|--|-------------------------|---|-----------------------------------|
| | Teva-Ramipril 1 × 10 mg | Altace® 1 × 10 mg* | | |
| ASC _{0-72h} (ng•h/mL) | 153,53 161,32 (35,4) | 155,46 165,74 (41,3) | 98,75 | 93,88-103,88 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 181,02 193,55 (39,7) | 182,18 197,97 (45,3) | 99,36 | 93,59-105,49 |
| C _{max} (ng/mL) | 19,49 21,85 (58,3) | 19,35 22,32 (66,1) | 100,73 | 94,22-107,70 |
| ^a t _{max} (h) | 4 (3 - 5) | 4 (1,5 - 5) | | |
| ^b t _{1/2} (h) | 20,19 (86,0) | 20,49 (87,2) | | |

^a Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

^b Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

* Les capsules Altace® de 10 mg sont fabriquées par Hoechst Marion Roussel Canada Inc. et ont été achetées au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

| Étude | Animal | N ^{bre} d'animaux/groupe | Voie d'administration | Dose | Résultats |
|--|--------------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|---|
| Inhibition, après administration orale de ramipril, de la réponse pressive induite par l'angiotensine I | Rat Chien | n = 6 n = 3 | orale orale | 0,1 0,3 1,0 mg/kg | Inhibition dose-dépendante d'une durée supérieure à 6 heures. |
| Effet d'un prétraitement par le ramipril sur la variation de tension artérielle induite par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II ou de sympathomimétiques | Rat | n = 5 ou n = 6 | orale | 1,0 mg/kg | Le ramipril inhibe les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte mais non ceux de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe. |
| Effet du ramipril chez des chiens préalablement traités par le furosémide (déplétion sodique) | Chien | n = 6 | orale | 10 mg/kg | Le furosémide accentue l'activité de la rénine plasmatique induite par le ramipril; le ramipril n'a pas d'influence sur la fréquence cardiaque. |
| Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA par le ramipril | Poumon de lapin | | <i>in vitro</i> | | IC ₅₀ = 26 ± 8 nmol/L |
| Effet du ramipril et du captopril sur le flux sanguin rénal, la résistance vasculaire rénale et la TA | Rat | n = 5 | i.a. | 0,1 mg/kg | Le ramipril a entraîné une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance vasculaire rénale plus grandes qu'une dose 10 fois plus élevée de captopril, sans toutefois causer de diminution de la TA systémique, comme dans le cas du captopril. |

Effets sur la tension artérielle

| Modèle d'hypertension | Animal | Nbre d'animaux / groupe | Voie d'administration | Dose | Durée | Résultat |
|---|--------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------|---|
| Rats spontanément hypertendus | Rat | n = 5 | orale | 1 mg/kg 0,01, 0,1, 1, 10 mg/kg/j | aiguë 5 sem. | Diminution significative de la TA (toutes les doses); persistant 2 semaines (chronique) 72 heures (aiguë) |
| Hypertension rénale périnéphrétique (absence d'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique) | Chien | n = 5 | orale | 10 mg/kg 1 mg/kg/j | aiguë 5 jours | Diminution significative de la TA systémique |
| Hypertension rénovasculaire à 2 reins et 1 clip | Rat | n = 8 | orale | 1, 10 mg/kg | aiguë | Normalisation de la TA |
| Libération d'un pédicule rénal occlus | Rat | n = 6 | orale | 0,1 mg/kg | aiguë | Prévention complète de l'hypertension |

Pharmacocinétique et biodisponibilité

| Paramètre étudié (après administration orale de ramipril) | Résultats | | |
|---|---|--|---|
| | Rat (2 mg/kg) | Chien (2 mg/kg) | Humain (10 mg) |
| Absorption GI de ¹⁴ C-ramipril | 56 % | 43 % | 56 % |
| Concentration sanguine maximale de radioactivité | 0,5 h | 0,5-1 h | 0,3 h |
| t _{1/2} plasmatique de la radioactivité | 0,6 h | 1,0 et 3,8 h (biphasique) | 0,5 et 2,9 h (biphasique) |
| Distribution de la radioactivité | Concentration élevée dans le foie, les reins, et en particulier dans les poumons. Total fœtus : 0,05 % Lait maternel : 0,25 % | | |
| Liaison aux protéines sériques (intervalle des concentrations : 0,01-10 mcg/mL) | ramipril : – ramiprilate : 41 % | ramipril : 72 % ramiprilate : 47 % | ramipril : 73 % ramiprilate : 56 % |
| Métabolisme | métabolisé en ramiprilate | métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives | |
| Excrétion de la radioactivité | urine : 26 % fèces : 71 % t _{1/2} (des deux) : 1,6-4,8 h et 23-42 h | urine : 15 % t _{1/2} : 9,3 h fèces : 79 % t _{1/2} : 8 h | urine : 56 % t _{1/2} : 7,2 h et 127 h fèces : 40 % t _{1/2} : 11 h et 110 h |

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau ci-après indique la DL₅₀ du ramipril en fonction du type d'animal et de la voie d'administration (orale ou intraveineuse [iv]).

Tableau 1 – Toxicité aiguë

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

Les symptômes observés chez la souris ont été une diminution de l'activité spontanée, l'accroupissement, l'hypothermie, la dyspnée et des convulsions cloniques; des décès sont survenus 30 minutes après l'administration i.v. et 24 heures après l'administration orale. Les symptômes ont disparu au bout de 1 à 5 jours chez les survivants. L'autopsie n'a révélé aucune anomalie chez les survivants. Une diminution de l'activité spontanée a été observée chez le rat après administration orale, tandis qu'après administration i.v., les signes étaient semblables à ceux qui ont été observés chez la souris. Le signe de toxicité létale a pris la forme de convulsions cloniques (administration i.v.).

Tableau 2 – Toxicité chronique

| Animal | Durée | Nombre d'animaux/groupe | Voie d'administration | Dose (mg/kg/j) | Effets |
|--------|----------------------|-------------------------|-----------------------|---|--|
| Souris | 28 jours 90 jours | 2 M, 2 F 3 M, 3 F | Orale | 1 000 | Réduction des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Augmentation des réticulocytes. Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. |
| Rat | 30 jours | 10-15 M, 10-15 F | Orale | 2,5, 80, 2 500 | Toutes les doses : Diminution du poids corporel, diminution du poids du foie, augmentation du poids des reins. ≥ 80 mg/kg/j : Diminution du poids du cœur. 2 500 mg/kg/j : Diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de la bilirubine. Augmentation de l'azote uréique du sang. |
| Rat | 3 mois | 10-15 M, 10-15 F | Orale | 2,5, 80, 500 | Toutes les doses : Réduction des chlorures et de la GOT, augmentation du phosphore et de l'azote uréique du sang. 80 mg/kg/j : Diminution du poids du cœur, du foie et de la prostate. Augmentation du poids des reins. Atrophie segmentaire des tubes rénaux. Augmentation de la créatinine sérique. 500 mg/kg/j : Diminution du poids du cœur et de l'organisme. Augmentation du poids des reins et des surrénales. Diminution des érythrocytes, de l'hémoglobine, de l'hématocrite. Augmentation de la bilirubine. Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubes rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique. |
| Rat | 3 mois | 10 M, 10 F | Orale | 500, dans du lactate de Ringer dilué au tiers | Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubes rénaux. |
| Rat | 6 mois | 10-20 M, 10-20 F | Orale | 0,1, 0,25, 3,2, 40, 500 | Toutes les doses : Augmentation de la bilirubine sérique. Diminution du poids du cœur. ≥ 40 mg/kg/j : Augmentation du poids des reins. Diminution des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Augmentation de l'azote uréique du sang. Atrophie des tubes distaux, formation d'un coussinet fibromusculaire non prolifératif dans la muqueuse/musculaire muqueuse de l'estomac. |
| Rat | 6 mois | 20 M, 20 F | Orale | 3,2, 40, 500, dans du lactate de Ringer dilué au tiers | Toutes les doses : Formation d'un coussinet fibromusculaire ou solitaire dans la muqueuse/musculaire muqueuse de la grosse tubérosité gastrique. |

Tableau 2 – Toxicité chronique

| Animal | Durée | Nombre d'animaux/groupe | Voie d'administration | Dose (mg/kg/j) | Effets |
|---------------|--------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|---|
| Rat | 18 mois | 20-25 M, 20-25 F | Orale | 0,25, 3,2, 40, 500 | <p>≥ 3,2 mg/kg/j : Formation d'un coussinet fibromusculaire dans la grosse tubérosité gastrique, atrophie focalisée du cortex rénal, partiellement semé de kystes.</p> <p>≥ 40 mg/kg/j : Anémie, augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. Présence de cellules épithéliales dans l'urine. Diminution du poids du cœur. Augmentation du poids des reins et des surrénales.</p> |
| Chien | 30 jours | 2 M, 2 F | Orale | 3,2, 32 | Absence de signe pathologique. |
| Chien | 3 mois | 3-4 M, 3-4 F | Orale | 3,2, 32, 320 | 320 mg/kg/j : Anémie, augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. Altération de l'érythropoïèse. Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. |
| Chien | 6 mois | 6 M, 6 F | Orale | 3,2, 32, 320 | 32 mg/kg/j : Anémie, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/j : Diminution du poids corporel. Augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. Atrophie des tubes distaux avec infiltration de cellules rondes. Anémie, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. |
| Chien | 12 mois | 6 M, 6 F | Orale | 2,5, 25, 250 | Toutes les doses : Diminution du poids corporel. ≥ 25 mg/kg/j : Anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation du dépôt d'hémosidérine dans le foie et la rate, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. 250 mg/kg/j : Augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. |
| Singe | 6 mois | 4-5 M, 4-5 F | Orale | 0,5, 16, 500 | <p>≥ 16 mg/kg/j : Augmentation de l'azote uréique du sang, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. Perte de poids.</p> <p>500 mg/kg/j : Diarrhée, anémie, augmentation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales dans l'urine.</p> |
| Singe | 6 mois | 5 M 5 F | Orale | 2, 8 | Absence de signe pathologique. |

Tableau 3 - Reproduction et tératologie

| Animal | Nombre d'animaux/groupe | Dose (mg/kg/j) | Durée du traitement | Résultats |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Rat (Wistar) | 32 M, 32 F | 5, 50, 500 | M : 60 jours avant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage | ≥ 50 mg/kg/j : élargissement du bassinnet du rein chez les parents; coloration brunâtre du tissu rénal et dilatation du bassinnet du rein chez les petits. 500 mg/kg/j : coloration jaune-blanche et induration de la médulla rénale. Fécondité normale. |
| Rat (Wistar) | 20 F | 10, 100, 1 000 | Du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation | 1 000 mg/kg/j : diminution de la consommation de nourriture chez les mères et du gain pondéral chez les petits. Zone circulaire non ossifiée dans l'os supraoccipital chez un petit et difformité de l'omoplate droite chez un autre. Aucun effet tératogène. |
| Rat (Wistar) | 20-30 F | 0,32, 1,25, 5, 10, 100, 1 000 | Du 17 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour de l'allaitement | ≥ 100 mg/kg/j : diminution du poids corporel des petits durant la gestation; jusqu'au 21 ^e jour, élargissement du bassinnet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brunâtre de la médulla et du cortex rénaux |
| Rat (Sprague-Dawley) | 20 F | 100 | Du 17 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour de l'allaitement | Petits : élargissement du bassinnet du rein et coloration brunâtre du tissu rénal. |
| Lapin (Himalayen) | 15 F | 0,4, 1, 2,5 | Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation | 0,4 mg/kg/j : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez un fœtus. 1 mg/kg/j : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, mort de 2 animaux, aucun gain pondéral. Mort de 1 fœtus avec possibilité d'hydrocéphalie. 2,5 mg/kg/j : mort de 2 animaux, aucun gain pondéral, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus, 1 fœtus avec une aplasie de la 1 ^{re} cervicale, de 1 vertèbre thoracique et de 1 paire de côtes. |
| Singe (Cynomolgus) | 4-13 F | 5, 50, 500 | Du 20 ^e au 25 ^e jour de la gestation | Toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/j : 2 avortements, 7 cas de diarrhée, 2 de vomissements, 10 de diminution pondérale. 50 mg/kg/j : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 cas de diarrhée, 2 de vomissements, 10 de diminution pondérale. 500 mg/kg/j: mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 cas de diminution pondérale, 4 de vomissements et 4 de diarrhée. |

Pouvoir mutagène

Le ramipril ne s'est pas révélé mutagène dans les tests suivants : test de Ames (mutations microbiennes), test de mutations dans le locus HGPRT de cellules V79, test du micronoyau chez la souris et test de synthèse non programmée de l'ADN sur cellules A549 humaines.

Pouvoir carcinogène

Aucun signe d'effet carcinogène n'a été observé suite à l'administration de ramipril pendant 104 semaines à des doses $\leq 1\ 000$ mg/kg/j chez des souris NMRI et ≤ 500 mg/kg/j chez des rats Wistar.

RÉFÉRENCES

1. Burris JF. The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S131 -S133.
2. Carré A, Vasmant D, Elmalem J, *et al.* Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S141-S143.
3. Heidbreder K, Froer K-L, Bauer B *et al.* Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study. *J of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S169-S173.
4. Hosie J and Meredith P. The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S125-S127.
5. Lenox-Smith AJ, Street RB and Kendall FD. Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S150-S152.
6. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ , Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985, 20: 27-35.
7. McCarron D and The Ramipril Multicenter Study Group. 24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects. *Clin. Cardiol.* 1991, 14: 737-742.
8. Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE inhibitor Ramipril. (Translation) *Therapiewoche Österreich*. 1992, 7: 112-119.
9. Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, *et al.* Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S122-S124.
10. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H, *et al.* Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S134-S136.
11. Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S128-S130.
12. Schreiner M, Berendes B, Verho M, *et al.* Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S137-S140.

13. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, *et al.* Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel Group Study and an Open Single-Blind Study. *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 1991, 18(Suppl. 2): S144-S146.
14. Vierhapper H, Witte U, Waldhausl W. Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498. *J. Hypertens*. 1986, 4: 9-11.
15. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale portant sur l'administration de capsules de Teva-Ramipril à des volontaires à jeun, en bonne santé et non fumeurs. Étude terminée en août 2001. Données internes de Teva Canada Limitée.
16. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale portant sur l'administration de capsules de Teva-Ramipril à des volontaires non à jeun, en bonne santé et non fumeurs. Étude terminée en août 2001. Données internes de Teva Canada Limitée.
17. Monographie d'Altace[®], Valeant Canada Inc., Numéro de contrôle : 212643. Date de révision : le 12 avril 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTeva-Ramipril
Capsules de ramipril
BP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de prendre Teva-Ramipril ainsi que chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Teva-Ramipril. Si vous avez des questions sur votre maladie ou votre traitement, ou encore si vous voulez savoir si de nouveaux renseignements sont disponibles sur Teva-Ramipril, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Les raisons d'utiliser ce médicament :****Tension artérielle élevée (hypertension)**

Teva-Ramipril abaisse la tension artérielle. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique (« médicament qui élimine l'eau »).

Modifications du mode de vie**Maîtrise des chiffres tensionnels**

Puisqu'il faut plus que des médicaments pour abaisser la tension artérielle, examinez avec votre médecin les facteurs de risque auxquels votre mode de vie peut vous exposer. En effet, il se pourrait que vous ayez à changer certaines de vos habitudes pour que votre tension artérielle demeure à un niveau adéquat.

Faites de l'exercice régulièrement. En effet, non seulement l'activité physique est-elle une excellente façon de gérer le stress, elle permet également d'avoir plus d'énergie et de ne pas prendre trop de poids. Si vous n'en faites pas régulièrement, demandez à votre médecin qu'il vous parle des programmes de conditionnement physique susceptibles de vous convenir.

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie chronique qui ne s'accompagne d'aucun symptôme. Par conséquent, ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez cesser de prendre votre médicament. En effet, l'interruption du traitement pourrait entraîner de graves complications, aussi devez-vous prendre Teva-Ramipril régulièrement, conformément aux directives de votre médecin.

Le mode de vie que vous adoptez est tout aussi important que le traitement pharmacologique. En faisant équipe avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de

complications et conserver le mode de vie auquel vous êtes habitué.

- **Alcool :** Évitez de consommer des boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec le médecin. En effet, la consommation d'alcool peut faire varier votre tension artérielle et/ou augmenter le risque d'étourdissements ou d'évanouissement.
- **Régime alimentaire :** En règle générale, vous devez éviter de consommer des aliments riches en matières grasses, en sel ou en cholestérol.
- **Usage du tabac :** À éviter complètement.

Les effets de ce médicament :

Teva-Ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA sont reconnaissables au fait que leur ingrédient médicamenteux se termine en « -PRIL ».

Ce médicament ne guérit pas la maladie dont vous souffrez, mais il aide à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre Teva-Ramipril régulièrement même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas Teva-Ramipril si vous êtes dans l'une ou l'autre des situations suivantes :

- Vous êtes allergique au ramipril ou à l'un ou l'autre des ingrédients de cette préparation;
- Vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) après avoir reçu un inhibiteur de l'ECA, ou sans raison connue, réaction se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou encore par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Si tel est le cas, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- Vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire, maladie transmise d'une génération à l'autre et qui est associée à une augmentation du risque de réaction allergique. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire;
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise de Teva-Ramipril pendant la grossesse peut causer des lésions au bébé, voire entraîner son décès;
- Vous allaitez. Teva-Ramipril se retrouve dans le lait maternel;
- Vous prenez ENTRESTO^{MC} (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 Teva-Ramipril. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre Teva-

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^{MD}) 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 médicinal qui se termine par « SARTAN ».

L'ingrédient médicinal est :

Le ramipril.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les capsules Teva-Ramipril, quelle qu'en soit la teneur, contiennent tous les ingrédients suivants : ramipril, amidon prégélifié, hydroxyde de magnésium, phosphate de calcium (dibasique), silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et capsules de gélatine vides.

Dans toutes les teneurs, les capsules de gélatine vides de Teva-Ramipril contiennent de la gélatine, du dioxyde de titane et certains colorants propres à chaque teneur (voir ci-dessous) :

2,5 mg : Colorants : AD&C rouge n° 40 et D&C jaune n° 10;

5,0 mg : Colorants : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40 et D&C rouge n° 33;

10,0 mg : Colorants : AD&C bleu n° 1, D&C rouge n° 28 et oxyde de fer noir FDA/E172;

Les formes pharmaceutiques sont :

Les capsules Teva-Ramipril (ramipril) sont offertes dans les teneurs suivantes : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de ramipril par capsule.

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

Il ne faut pas utiliser Teva-Ramipril durant la grossesse. Si vous devenez enceinte durant le traitement par Teva-Ramipril, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Teva-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 (un rétrécissement) d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie rénale ou hépatique;
- 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 avez des vomissements abondants ou des diarrhées importantes, ou encore vous transpirez excessivement;
- vous prenez des substituts de sel contenant du potassium, des compléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique (une sorte particulière de diurétique) ou d'autres produits médicinaux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation concomitante de Teva-Ramipril et de ces médicaments n'est pas recommandée;
- vous suivez un régime alimentaire pauvre en sel;
- vous recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous n'avez pas encore 18 ans;
- vous prenez un hypotenseur contenant de l'aliskirène, comme Rasilez. La prise concomitante de Teva-Ramipril et de ce type de médicament n'est pas recommandée;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Ces médicaments sont reconnaissables au fait que le nom de leur ingrédient médicinal se termine en « -SARTAN ». L'association avec Teva-Ramipril n'est pas recommandée.
- vous prenez des médicaments tels que :
 - le temsirolimus et l'évérolimus (utilisés pour traiter le cancer);
 - le 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.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels que TEVA-RAMIPRIL, avec ces types de médicaments pourrait accroître votre risque de présenter une réaction allergique (œdème de Quincke).

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

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à Teva-Ramipril avant d'accomplir des tâches qui requièrent une attention particulière. En effet, des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent survenir avec ce médicament, en particulier après la prise de la première dose ou une augmentation de la posologie.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme dans le cas de la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire avec celui-ci. Par conséquent, faites savoir à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien quels sont les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec Teva-Ramipril :

- Les agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de « médicaments qui éliminent l'eau ») ou d'autres produits médicaux pouvant accroître le taux de potassium. L'emploi concomitant de Teva-Ramipril et de ces médicaments n'est pas recommandé;
- L'alcool
- L'allopurinol, qui est un médicament utilisé dans le traitement de la goutte;
- Les antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, tels que les gliptines (par ex. sitagliptine);
- Le lithium, qui est un médicament utilisé pour le traitement du trouble bipolaire;
- L'or injectable, utilisé dans le traitement la polyarthrite rhumatoïde;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par

exemple l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib, qui sont des médicaments utilisés pour soulager la douleur et l'enflure;

- Les médicaments qui abaissent la tension artérielle, comme les diurétiques (« médicaments qui éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- Les nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique);
- L'acide acétylsalicylique (aspirine);
- L'héparine, utilisée pour prévenir ou traiter les caillots de sang;
- Les immunosuppresseurs, utilisés pour réduire la tendance de l'organisme de rejeter un organe transplanté;
- Les corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ou d'autres affections;
- La procainamide, utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers;
- Les médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer;
- Les inhibiteurs du mTOR utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté (p. ex. sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer (p. ex. temsirolimus, évérolimus).
- Les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Teva-Ramipril exactement comme il vous a été prescrit, de préférence à la même heure tous les jours.

Les capsules doivent être avalées entières. NE PAS les ouvrir, ni les écraser, ni les croquer.

Dose habituelle chez l'adulte :

Hypertension : La posologie initiale recommandée de Teva-Ramipril est de 2,5 mg, une fois par jour. Votre médecin déterminera la posologie appropriée à votre cas.

Patients qui prennent des diurétiques (« médicaments qui éliminent l'eau ») ou qui souffrent d'insuffisance rénale :

La posologie initiale recommandée de ramipril est de 1,25 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une dose de Teva-Ramipril trop élevée, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, ou encore avec le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables possibles comprennent les manifestations suivantes :

- 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;
- Éruptions cutanées, 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;
- Humeur dépressive, difficulté à dormir, agitation, trouble de l'attention;
- Perte des cheveux;
- Altération du goût ou perte de goût, altération de la vue ou de l'ouïe;
- Impuissance, diminution de la libido, augmentation du volume des seins chez l'homme.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommodent grandement, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Teva-Ramipril peut perturber les résultats des analyses de sang. Votre médecin décidera de la fréquence des analyses de sang et en interprétera les résultats.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Hypotension : étourdissements, évanouissement et sensation de tête légère peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout | √ | | |
| | Augmentation du taux de potassium sanguin : fréquence cardiaque irrégulière, faiblesse musculaire et | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|---|---|---|--|
| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez |
| | | | | |
| | sensation générale de ne pas se sentir bien | | | |
| Peu fréquent | Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des bras et des jambes, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | √ |
| | Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue | | √ | |
| | Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | √ | |
| | Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, fréquence cardiaque irrégulière | | √ | |
| Rare | Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse | | √ | |
| | Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme/effet | Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez |
|--|---|--|--|
| Crise cardiaque : douleur et/ou inconfort thoracique, douleur à la mâchoire, aux épaules, aux bras et/ou au dos, essoufflement, transpiration, sensation de tête légère, nausées | | | √ |
| Accident vasculaire cérébral (AVC) : faiblesse, troubles de l'élocution, troubles de la vue, maux de tête, étourdissements | | | √ |
| (Œdème de Quincke touchant les voies intestinales) : douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) | | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti à la prise de Teva-Ramipril, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament dans son contenant d'origine, entre 15 °C et 30 °C s'il s'agit d'un flacon et entre 15 °C et 25 °C s'il s'agit d'une plaquette alvéolée. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Ramipril :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en communiquant avec Teva Canada Limitée :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 20 octobre 2020