

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAPO-RAMIPRIL/HCTZ

Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 2,5 / 12,5 mg, 5 / 12,5 mg, 10 / 12,5 mg, 5 / 25 mg, 10 / 25 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en association avec un diurétique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
2 juillet 2010

Date de révision :
28 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258626

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2022
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants	21
7.1.4 Personnes âgées	21

8	EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1	Aperçu des effets indésirables	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	22
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques.....	22
8.4	Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique	23
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	35
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	36
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		41
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
14	ESSAIS CLINIQUES.....	42
14.1	Méthodologie et aspects démographiques des études.....	42
14.2	Résultats des études.....	46
14.3	Études de biodisponibilité comparative.....	51
15	MICROBIOLOGIE.....	52
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	53
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	57
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		58

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui ce traitement d'association est approprié.

APO-RAMIPRIL/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients chez qui le ramipril et un diurétique sont instaurés simultanément peuvent présenter une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament doit d'abord être ajustée. Si l'association à dose fixe correspond à la dose et à la posologie qui sont déterminées par cet ajustement, le traitement du patient peut alors être facilité par l'administration d'APO-RAMIPRIL/HCTZ. Si pendant le traitement d'entretien il devait être nécessaire de modifier la posologie, on conseille alors d'utiliser chaque médicament séparément.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité l'association ramipril/hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. L'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ n'est donc pas indiquée dans cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'expérience clinique avec l'association ramipril/hydrochlorothiazide chez les personnes âgées (> 65 ans) est limitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section « Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement » de la monographie de produit.
- Patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke](#)).
- Femmes enceintes et qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement](#)).
- Patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein unique pertinente sur le plan hémodynamique

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale](#)).

- Patients présentant des états hypotensifs ou instables sur le plan hémodynamique.
- **Emploi concomitant de sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. Ne pas instaurer APO-RAMIPRIL/HCTZ avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas du passage d'APO-RAMIPRIL/HCTZ au schéma sacubitril/valsartan, ne pas instaurer le schéma sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose d'APO-RAMIPRIL/HCTZ.**
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant les affections suivantes :
 - Diabète (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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\], Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).
- En association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients présentant les affections suivantes :
 - Diabète avec atteinte des organes cibles
 - Insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²)
 - Hyperkaliémie (> 5 mmol/L)
 - Insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).
- En association avec des traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement, car une telle utilisation peut entraîner des réactions anaphylactoïdes. Ces traitements par circulation extra-corporelle comprennent la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à perméabilité élevée (p. ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité au sulfate de dextran (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).
- Patients atteints d'anurie.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²).

- Patients recevant une dialyse.
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- Patients présentant des perturbations électrolytiques pertinentes sur le plan clinique (p. ex. hypokaliémie, hyponatrémie ou hypercalcémie).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible l'administration d'APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.
- APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas indiqué pour le traitement initial.
- La dose d'APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être déterminée au moyen d'un ajustement posologique de chaque composant.
- Une attention particulière doit être accordée aux patients recevant une dialyse.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Une fois que la dose du patient a bien été ajustée au moyen des deux composants décrits ci-dessous, APO-RAMIPRIL/HCTZ peut être remplacé si la dose ajustée et le schéma posologique peuvent être obtenus avec l'association à dose fixe (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Posologie habituelle : 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (ce qui correspond à 1 comprimé APO-RAMIPRIL/HCTZ à 2,5/12,5 mg) par jour. En général, il est recommandé d'administrer la dose quotidienne le matin en une seule dose.

Étant donné le risque d'œdème de Quincke lié à l'emploi concomitant de sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan et le début du traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'ajustement posologique sera fondé sur le jugement du médecin en fonction de la gravité de l'hypertension et des autres facteurs de risque associés.

Dose quotidienne maximale : 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide (ce qui correspond à 4 comprimés APO-RAMIPRIL/HCTZ à 2,5/12,5 mg ou à 2 comprimés APO-RAMIPRIL/HCTZ à 5/25 mg).

Posologie chez les personnes âgées

Les posologies de départ doivent être plus faibles et l'ajustement de la dose subséquente doit être plus graduel en raison du risque accru d'effets indésirables, surtout chez les patients très âgés et vulnérables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min/1,73 m²) : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, le traitement commence par le ramipril en monothérapie à raison d'une dose quotidienne de 1,25 mg. Après l'augmentation graduelle de la dose de ramipril, le traitement par la préparation d'association est instauré à une dose quotidienne de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Dose quotidienne maximale permise : 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide. Les doses d'APO-RAMIPRIL/HCTZ à 10/12,5 mg et à 10/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisées chez ces patients.

APO-RAMIPRIL/HCTZ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²) et chez les patients recevant une dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Posologie pour les patients atteints d'insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite. La dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les doses d'APO-RAMIPRIL/HCTZ à 5 mg/12,5 mg, 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg, NE DOIVENT PAS être utilisées chez ces patients.

APO-RAMIPRIL/HCTZ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Posologie chez les patients traités au préalable par des diurétiques

Chez les patients traités au préalable par un diurétique, il faut envisager d'interrompre la prise du diurétique ≥ 2 à 3 jours (selon la durée d'action du diurétique) avant de commencer le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ ou au moins de réduire la dose de diurétique. Si l'arrêt du traitement n'est pas possible, il est recommandé d'instaurer le traitement avec la dose la plus faible possible de ramipril (1,25 mg par jour) en association libre. Il est recommandé, par la suite, de passer à une dose quotidienne initiale de ≤ 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

4.4 Administration

Les comprimés APO-RAMIPRIL/HCTZ doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ ½ verre). Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

En général, il est recommandé d'administrer la dose quotidienne le matin en une seule dose. Aucun effet important lié à la nourriture n'est prévu avec APO-RAMIPRIL/HCTZ.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, vous devez la prendre dès que possible. Par contre, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez cette dose et continuez avec la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

5 SURDOSAGE

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, perturbations électrolytiques, arythmies cardiaques, altération de la conscience allant jusqu'au coma et aux convulsions cérébrales), une bradycardie, une insuffisance rénale, une parésie et un iléus paralytique.

Chez les patients présentant une obstruction de l'écoulement urinaire (p. ex. due à une hyperplasie de la prostate), une diurèse soudaine peut provoquer une rétention urinaire aiguë avec une surdistension de la vessie.

Prise en charge

La prise en charge du surdosage consiste en un traitement symptomatique de soutien. La désintoxication primaire par l'administration d'agents absorbants, par exemple, peut être envisagée. En cas d'hypotension, on doit envisager l'administration d'agonistes α_1 -adrénergiques (p. ex. norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide) en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

Pour ce qui est de l'élimination du ramipril ou du ramiprilate, on dispose d'une expérience limitée ou nulle concernant l'efficacité d'une diurèse forcée, de la modification du pH urinaire, de l'hémodilution ou de la dialyse. Si on envisage malgré tout de recourir à la dialyse ou à l'hémodilution, il faut tenir compte des risques de réactions anaphylactoïdes avec une membrane de haute perméabilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant la dialyse](#)).

L'élimination des diurétiques thiazidiques par dialyse est négligeable.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients actifs

Ramipril BP; hydrochlorothiazide, USP

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : - 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide - 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide - 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide - 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide - 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide	Toutes les formes posologiques : Cellulose microcristalline, chlorure de zinc, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium. APO-RAMIPRIL/HCTZ à 5/12,5 mg et à 10/25 mg : Oxyde de fer rouge APO-RAMIPRIL/HCTZ à 10/12,5 mg : Oxyde de fer jaune, Oxyde de fer rouge

APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide)	Description
APO-RAMIPRIL/HCTZ à 2,5/12,5 mg (2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimés sécables blancs ou blanc cassé en forme de losange, portant sur un côté les inscriptions « 2.5 » et « 12,5 » séparées par une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO »
APO-RAMIPRIL/HCTZ à 5/12,5 mg (5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimés sécables roses en forme de losange, portant sur un côté les inscriptions « 5 » et « 12.5 » séparées par une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO »
APO-RAMIPRIL/HCTZ à 5/25 mg (5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimés sécables blancs ou blanc cassé en forme de losange, portant sur un côté les inscriptions « 5 » et « 25 » séparées par une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO »
APO-RAMIPRIL/HCTZ à 10/12,5 mg (10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimés sécables oranges en forme de losange, portant sur un côté les inscriptions « 10 » et « 12.5 » séparées par une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO »

APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide)	Description
APO-RAMIPRIL/HCTZ à 10/25 mg (10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimés sécables roses en forme de losange, portant sur un côté les inscriptions « 10 » et « 25 » séparées par une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO »

Les comprimés APO-RAMIPRIL/HCTZ sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par l'association ramipril/hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose. Elle est probablement liée au ramipril, le composant inhibiteur de l'ECA de l'association ramipril/hydrochlorothiazide. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

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 [TA], comme la sensation de « tête légère », les étourdissements, la syncope) peuvent nuire à la concentration et au temps de réaction du patient, et peuvent, par conséquent, constituer un risque dans les situations où ces facultés ont une importance particulière (p. ex. lors de la conduite d'un véhicule ou d'une machine).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Selon des données probantes, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, comme le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, ou d'ARA en concomitance avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²).

Par conséquent, l'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cancérogénicité et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Dans certaines études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome spinocellulaire [CSC]) après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque pourrait être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue. La fiabilité des données probantes a été évaluée par Santé Canada (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide](#)).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque de CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage artificiel et d'utiliser une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, antécédents familiaux ou personnels connus de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Appareil cardiovasculaire

Sténose aortique

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients souffrant d'une sténose aortique pourraient être particulièrement exposés au risque d'une irrigation coronarienne réduite lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs parce que, dans leur cas, on n'assiste pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

Hypotension

Une hypotension symptomatique est présente parfois après l'administration de ramipril, habituellement après la première ou la deuxième prise ou lorsqu'on augmente la dose. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique

causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du SRA, notamment en présence d'une hypertension grave ou maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex. sténose de la valve aortique) ou d'une sténose des artères rénales pertinente sur le plan hémodynamique. Tous les patients doivent être avisés que la transpiration et la déshydratation excessives peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle en raison d'une diminution du volume hydrique. D'autres causes de déplétion volémique, comme les vomissements ou la diarrhée, peuvent également entraîner une chute de la tension artérielle; il faut conseiller aux patients de 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 mesures correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces affections deviennent pertinentes sur le plan clinique, le traitement par le ramipril ne doit être instauré ou poursuivi que si des mesures appropriées sont prises simultanément afin d'éviter une chute excessive de la tension artérielle et une détérioration de la fonction rénale.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiovasculaires](#)). En raison du risque de chute de tension artérielle chez ces patients, il faut commencer le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ sous surveillance médicale étroite; il faut aussi suivre ces patients de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose d'APO-RAMIPRIL/HCTZ. En présence d'insuffisance cardiaque congestive grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA peut causer une réaction hypotensive excessive et a été associé à une oligurie et/ou à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

Lorsqu'une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir par perfusion une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive transitoire n'est peut-être pas une contre-indication à l'administration d'autres doses, généralement sans difficulté, une fois que la tension artérielle a augmenté grâce à l'expansion volumique chez les patients souffrant d'hypertension. Cependant, il faut envisager des doses plus faibles d'APO-RAMIPRIL/HCTZ. Chez les patients recevant un traitement après un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'arrêt du traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles cardiovasculaires](#)).

APO-RAMIPRIL/HCTZ peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout au début du traitement. Il faut aviser les patients d'en faire part à leur médecin s'ils éprouvent une sensation de tête légère, en particulier durant les premiers jours du

traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ. En cas de syncope, on doit indiquer aux patients de cesser de prendre le médicament et de consulter leur médecin.

Sang

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont déjà causé une agranulocytose et une aplasie médullaire. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie pour lesquels un lien de causalité avec le ramipril ne peut être exclu (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). L'expérience actuelle avec le médicament montre que l'incidence est rare.

Les réactions hématologiques liées aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez ceux qui présentent une collagénose concomitante (p. ex. lupus érythémateux ou sclérodermie) ou chez ceux qui sont traités par d'autres médicaments pouvant entraîner des changements dans la formule sanguine. Il faut envisager une surveillance périodique de la numération des globules blancs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire, Surveillance hématologique](#)).

On doit aviser les patients de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre), car cela peut être un signe de neutropénie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Fonction hépatique/biliaire

Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues au cours du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont disparu après l'arrêt de l'administration du médicament. Lorsqu'un patient traité par APO-RAMIPRIL/HCTZ présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à un bilan complet de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être envisagé.

Dans de rares cas, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome demeure inexplicé. Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA chez qui un ictère ou une forte élévation du taux d'enzymes hépatiques est observé doivent cesser le traitement par des inhibiteurs de l'ECA et recevoir le suivi médical approprié.

On doit aviser les patients de consulter rapidement leur médecin s'ils présentent des

symptômes possiblement liés à une dysfonction hépatique. Cela comprend l'apparition de « symptômes pseudogrippaux » au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement (p. ex. la fièvre, le malaise, la douleur musculaire, l'éruption cutanée ou l'adénopathie, qui sont des indicateurs possibles de réactions d'hypersensibilité), ou la survenue de douleurs abdominales, de nausées ou de vomissements, d'une perte d'appétit, d'une jaunisse, de démangeaisons ou de tout autre symptôme inexpliqué pendant le traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Il faut utiliser les thiazides avec prudence en cas d'atteinte légère à modérée de la fonction hépatique ou d'hépatopathie progressive, puisque de légères perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique pourraient déclencher un coma hépatique. APO-RAMIPRIL/HCTZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou une dysfonction hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la réponse au traitement par le ramipril peut augmenter ou diminuer. De plus, chez les patients qui présentent une cirrhose grave accompagnée d'un œdème et d'une ascite, le SRA pourrait être activé de façon significative. APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'administration du médicament, et une surveillance étroite de la réponse au traitement et des effets métaboliques doit être effectuée (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

Systeme immunitaire

Œdème de Quincke de la tête et du cou

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril. Des cas d'œdème de Quincke mettant la vie en danger ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris APO-RAMIPRIL/HCTZ. La fréquence de cet effet indésirable se situe, approximativement, autour de 0,1 à 0,2 %. Des cas d'œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. L'œdème de Quincke avec atteinte laryngée peut être mortel. Lorsqu'un stridor laryngé ou œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte survient, l'administration d'APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être interrompue immédiatement et le patient doit être traité de façon appropriée conformément aux soins médicaux acceptés et gardé en observation étroite jusqu'à ce que l'enflure ait disparu. Si l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, la manifestation ne nécessite généralement aucun traitement. Toutefois, l'administration d'antihistaminiques pourrait être utile pour soulager les symptômes. Si l'enflure touche la langue, la glotte ou le larynx, ce qui causera probablement une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié (incluant, mais ne se limitant pas à l'administration de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine par voie

sous-cutanée dans un rapport de 1:1 000) doit être instauré rapidement.

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème laryngé, peut survenir surtout après l'administration de la première dose d'APO-RAMIPRIL/HCTZ. Les patients doivent être informés de signaler immédiatement tout signe ou symptôme indiquant un œdème de Quincke, comme une enflure du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres ou de la langue, et une difficulté à avaler ou à respirer. Ils doivent immédiatement cesser de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ et consulter leur médecin.

Une incidence accrue d'œdème de Quincke a été observée chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la mTOR, d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN)

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR (sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-4 (sitagliptine) ou un inhibiteur de l'EPN peuvent être exposés à un risque élevé d'œdème de Quincke. La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur de l'EPN, ou vice versa (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan

Un risque accru potentiel d'œdème de Quincke a été signalé avec l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'inhibiteurs de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Œdème de Quincke intestinal

Des cas d'œdème de Quincke intestinal ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA. Ces patients ont présenté une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, un œdème de Quincke facial est également survenu. Les symptômes de l'œdème de Quincke intestinal sont disparus après l'arrêt du traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire](#)).

La fréquence d'œdème de Quincke au cours du traitement par un inhibiteur de l'ECA s'est avérée plus élevée chez les sujets de race noire que chez ceux d'autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke sans lien avec un traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'avoir un œdème de Quincke lorsqu'ils sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant la dialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dont la dialyse est effectuée à travers des membranes de haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et suivant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. Par conséquent, l'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ chez les patients sous dialyse avec des membranes de haute perméabilité est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La dialyse devrait être

arrêtée immédiatement si des symptômes tels que des nausées, des crampes abdominales, des sensations de brûlure, un œdème de Quincke, un essoufflement et une hypotension grave sont présents. Les antihistaminiques ne soulagent pas ces symptômes. Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane pour la dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente est recommandée.

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

De rares cas de réactions anaphylactoïdes mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité au sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement l'utilisation de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse. Par conséquent, l'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ chez les patients recevant une aphaérèse des LDL au sulfate de dextran est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type d'aphérèse ou d'une classe d'agents antihypertenseurs différente doit être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation au venin des hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA a été provisoirement interrompue pendant ≥ 24 heures, mais sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

On a signalé la possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Réactions nitritoïdes – Or

Des réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent les rougeurs au visage, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont rarement été signalées chez les patients traités par l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril et l'hydrochlorothiazide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique).

Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher un accès de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser les concentrations sériques d'iode protidique sans entraîner de signes de troubles thyroïdiens.

On a démontré que les diurétiques thiazidiques stimulaient l'élimination du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium. Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une hausse légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner d'élévations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose.

Des ajustements posologiques de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peuvent être nécessaires. Un diabète latent peut devenir manifeste durant le traitement par un thiazide.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients diabétiques peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des agents hypoglycémisants oraux ou de l'insuline (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dans le cadre d'essais cliniques, un taux élevé de potassium sérique ($> 5,7$ mEq/L) a été observé chez environ 1 % des patients hypertendus traités par le ramipril, un inhibiteur de l'ECA. Il s'agissait, dans la plupart des cas, d'une anomalie isolée, et les valeurs sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'arrêt du traitement chez aucun des sujets hypertendus. Les facteurs de risque liés à l'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète et l'emploi concomitant de médicaments pour le traitement de l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à une augmentation du taux de potassium sérique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents augmentait les concentrations sériques de potassium](#)).

On doit aviser les patients de ne pas utiliser de substituts de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique sans consulter leur médecin.

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de surveiller le nombre de globules blancs pour permettre la détection d'une leucopénie possible en raison du composant inhibiteur de l'ECA d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, le ramipril. Une surveillance plus fréquente est recommandée pendant la phase initiale du traitement et chez les patients :

- présentant une atteinte rénale;
- présentant une collagénose concomitante (p. ex. lupus érythémateux ou sclérodermie);

- traités par d'autres médicaments pouvant entraîner des changements dans la formule sanguine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#), Neutropénie et agranulocytose et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – 9.4 Interactions médicament-médicament](#), Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances qui peuvent modifier la formule sanguine).

Surveillance du métabolisme

Une surveillance adéquate des électrolytes et de la glycémie est nécessaire.

Il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie et les taux sériques de sodium, de potassium, de calcium et d'acide urique. Une surveillance plus fréquente du taux de potassium sérique est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Surveillance de la fonction rénale

L'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale, en particulier pendant les premières semaines de traitement.

Une surveillance particulièrement étroite est nécessaire chez les patients présentant les affectations suivantes :

- Insuffisance cardiaque
- Maladie rénovasculaire (sténose de l'artère rénale athérosclérotique et dysplasie fibromusculaire)
- Insuffisance rénale
- Greffe rénale
- Patients âgés

Ophthalmologie

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le premier traitement est l'arrêt du traitement par l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents entraînant une hypotension, APO-RAMIPRIL/HCTZ peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension attribuable à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par restauration volémique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à la tubocurarine.

Les patients qui prévoient subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent informer leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des modifications de la fonction rénale chez les sujets prédisposés. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, par exemple, ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein solitaire ou ceux souffrant d'insuffisance cardiaque grave, on a associé le traitement par des médicaments qui inhibent ce système à l'apparition d'une oligurie ou d'une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients prédisposés, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de telles manifestations; par conséquent, l'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ) ou d'ARA avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2), d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive qui font de l'hypertension (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ) avec des ARA est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète avec atteinte des organes cibles (due à un risque d'hyperkaliémie), d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive qui font de l'hypertension (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).

APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car ils peuvent nécessiter des doses réduites ou moins fréquentes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La fonction rénale devrait être étroitement surveillée pendant le traitement, selon les besoins chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire, Surveillance de la fonction](#)

[rénale](#)).

Les thiazides peuvent ne pas être des diurétiques appropriés pour une utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ne sont pas efficaces lorsque les valeurs de DFG sont ≤ 30 mL/min/1,73 m² de surface corporelle (p. ex. insuffisance grave).

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Les effets du médicament peuvent s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si une azotémie ou une oligurie surviennent et vont s'intensifiant au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique.

Peau

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être cessé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner de la morbidité et de la mortalité chez le fœtus et le nouveau-né. Il y a eu plusieurs douzaines de cas signalés dans des articles parus à travers le monde. Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ doit être interrompu dès que possible et il faut instaurer un autre traitement, s'il y a lieu. Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi.

L'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée pendant la grossesse.

On a aussi signalé des naissances prématurées, des cas de persistance du canal artériel, d'autres malformations cardiaques structurelles ainsi que des anomalies neurologiques après une exposition à des inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de grossesse.

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associé à des affections fœtales et néonatales, notamment à des cas d'hypotension artérielle, d'hypoplasie crânienne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et de mort. On a aussi signalé des cas d'oligoamnios probablement causé par la diminution de la fonction rénale du fœtus; dans ces circonstances, l'oligoamnios s'accompagnait parfois de contractures des membres du fœtus, de difformités craniofaciales et d'hypoplasie pulmonaire.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on devrait s'attacher à la normalisation de la TA et de l'irrigation rénale. Le recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut être nécessaire pour faire rétrocéder

l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale; cependant, l'expérience restreinte qu'on possède de telles interventions n'a pas fait ressortir de bienfait clinique significatif. On ignore si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Étant donné que l'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ pendant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus en développement et même sa mort, il faut conseiller aux patientes d'informer rapidement leur médecin si elles deviennent enceintes.

Données chez l'animal

Aucun effet tératogène causé par le ramipril n'a été observé lors d'études menées chez des rates, des lapines et des macaques de Buffon gravides à 2 500, 6,25 et 1 250 fois (respectivement) la dose maximale chez l'humain. Chez le rat, la dose la plus élevée (1 000 mg/kg) a entraîné une réduction de l'apport alimentaire chez les femelles, ce qui a entraîné une diminution du poids à la naissance et du développement du poids des ratons pendant la période d'allaitement. Chez le lapin, les effets chez les mères étaient des décès (≥ 100 mg/kg) et une diminution du poids corporel. Chez le macaque, les effets chez les mères étaient des décès (≥ 50 mg/kg), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

7.1.2 Allaitement

La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA et de diurétiques thiazidiques a été rapportée. L'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ est contre-indiquée pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'APO-RAMIPRIL/HCTZ n'ont pas été établies chez les enfants. L'utilisation d'APO-RAMIPRIL/HCTZ n'est donc pas indiquée dans cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison de la diminution de la réserve cardiovasculaire, une plus grande sensibilité pourrait être attendue chez les patients âgés (> 65 ans). Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale au début du traitement.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'association ramipril/hydrochlorothiazide étaient les céphalées (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). L'événement indésirable (EI) grave courant regroupé dans les différents

essais cliniques était la tachycardie (0,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours des essais cliniques menés sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination de ses effets indésirables et l'approximation des taux de ces derniers en situation réelle.

Tableau 1 : Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par le ramipril et l'hydrochlorothiazide dans le cadre d'essais cliniques contrôlés

Effets indésirables	Ramipril + HCTZ* n = 967 (%)	Ramipril n = 1 058 (%)	HCTZ n = 515 (%)	Placebo n = 44 (%)
Céphalée	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Névralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Augmentation de la toux	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

* : Patients prenant du ramipril/HCTZ ou du ramipril + hydrochlorothiazide en association.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Troubles cardiaques : angine de poitrine, palpitations, œdème périphérique, tachycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : perte de l'audition, acouphène.

Troubles oculaires : conjonctivite, troubles visuels (y compris une vision trouble).

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale (parfois accompagnée de changements des taux d'enzymes indiquant une pancréatite), stomatite aphteuse, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, gastrite, douleur gastro-intestinale, gingivite, salivation accrue, nausées, douleurs abdominales hautes.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, fièvre, choc.

Troubles hépatobiliaires : augmentation des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée, hépatite cholestatique ou cytolytique. Cholécystite calculuse (causée par l'hydrochlorothiazide).

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit, soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, gain de poids (lié au ramipril).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite, myalgie.

Troubles du système nerveux : sensation de brûlure (principalement sur la peau du visage ou des extrémités), troubles de l'équilibre, neuropathie, paresthésie, polynévrite, perte de goût, tremblements, vertiges.

Troubles mentaux : anxiété, apathie, dépression, insomnie, nervosité, trouble du sommeil, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires : anomalies de la fonction rénale, augmentation du débit urinaire (en lien avec une amélioration de la performance cardiaque), insuffisance rénale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : impuissance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, sinusite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, œdème de Quincke, érythrodermie, éruption maculopapulaire, exanthème maculopapulaire, prurit, psoriasis, purpura, éruption cutanée, transpiration.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Prenant en considération l'incertitude importante autour des données probantes, une revue systématique et méta-analyse effectuée par Santé Canada suggère que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pour plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 %; de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients non traités par l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 %; de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients non traités par l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension, hypotension orthostatique, syncope.

8.4 Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique

Hématologie : diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine ou de

l'hématocrite, leucocytose.

Hydrochlorothiazide

Épreuves de la fonction rénale : augmentation des concentrations sériques d'acide urique.

Cholestérol : augmentation du taux sérique de cholestérol et de triglycérides.

Glucose : réduction de la tolérance au glucose. Chez les patients atteints de diabète, cela peut entraîner une détérioration de la maîtrise métabolique.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : agranulocytose, aplasie médullaire, éosinophilie, anémie hémolytique, réduction du nombre de globules blancs ou de plaquettes sanguines, neutropénie, pancytopenie. Hémococoncentration dans le contexte de la déplétion hydrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Troubles endocriniens : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : trouble de l'audition, acouphène.

Troubles de l'œil : diminution du larmoiement, troubles de la vue, xanthopsie due à l'hydrochlorothiazide, épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (fréquence inconnue).

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, constipation, diarrhée, troubles digestifs, sécheresse de la bouche, douleur gastrique (y compris douleur gastrique de type gastrite), glossite, réactions inflammatoires de la cavité buccale et du tractus gastro-intestinal, diarrhée, augmentation des taux d'enzymes pancréatiques, œdème de Quincke intestinal, nausées, pancréatite (des cas d'issue fatale ont été très rarement signalés), vomissements. Sialadénite due à l'hydrochlorothiazide.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, fatigue, fièvre, faiblesse.

Troubles du foie et des voies biliaires : ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires, augmentations des taux sériques d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Troubles du système immunitaire : les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'un des autres ingrédients du médicament sont rares (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. La probabilité et la gravité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes augmentent en cas d'inhibition de l'ECA. Augmentation du taux d'anticorps antinucléaires.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de la concentration sérique de sodium; diminution de la concentration de potassium due à l'hydrochlorothiazide, déshydratation, apparition ou aggravation d'une alcalose métabolique, glycosurie (causée par l'hydrochlorothiazide); hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, augmentation de la concentration de potassium sérique due au ramipril. Signes généraux de perturbations de l'équilibre électrolytique : confusion, somnolence, céphalées, augmentation de l'excrétion de liquide et crampes musculaires.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, myalgie. Faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, tétanie causée par l'hydrochlorothiazide.

Troubles du système nerveux : ischémie cérébrale (y compris AVC ischémique et accident ischémique transitoire), troubles de l'équilibre, étourdissements, céphalées, troubles psychomoteurs (réactions perturbées), sensation de tête légère, paresthésie, troubles de l'odorat et du goût, et tremblements.

Troubles mentaux : troubles de l'attention, confusion, humeur dépressive, sentiment d'anxiété, nervosité, agitation, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires : augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine sérique et insuffisance rénale, évolution vers une insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, protéinurie préexistante qui peut se détériorer (bien que les inhibiteurs de l'ECA réduisent habituellement la protéinurie).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, bronchospasme (y compris l'aggravation de l'asthme), toux sèche (non productive) qui chatouille, dyspnée, congestion nasale, sinusite. Alvéolite allergique (pneumonite), œdème pulmonaire non cardiogénique dû à l'hydrochlorothiazide.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie, baisse de la libido, impuissance érectile transitoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, réactions cutanées ou muqueuses telles qu'éruption cutanée, prurit ou urticaire, érythème polymorphe, exacerbation du psoriasis, dermatite exfoliative, éruption maculopapulaire, exanthème ou énanthème pemphigoïdes ou lichéniforme, pemphigus, photosensibilité, psoriasisiforme, syndrome de Stevens-Johnson, transpiration, lupus érythémateux disséminé, nécrolyse épidermique toxique.

Œdème de Quincke. Très rarement, l'obstruction des voies aériennes résultant d'un œdème de Quincke peut être fatale.

Système, appareil ou organe : Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) : Cancer de la peau et des lèvres autre que le mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire).

* Cancer de la peau et des lèvres autre que le mélanome : D'après les données disponibles de deux études épidémiologiques basées sur des registres danois nationaux sur le cancer, on a

observé un lien cumulatif dépendant de la dose entre le HCTZ et le cancer de la peau et des lèvres autre que le mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la peau autre que le mélanome](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

Troubles vasculaires : perturbation de la régulation orthostatique, exacerbation des perturbations de la perfusion dues à une sténose vasculaire, hypotension, précipitation ou intensification du phénomène de Raynaud, syncope, thrombose (dans le contexte d'une déplétion hydrique grave), sténose vasculaire, vasculite.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
ENTRESTO® (sacubitril/valsartan)	T	L'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA en concomitance avec ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'ECA augmente le risque d'œdème de Quincke.	L'utilisation concomitante d'ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) est contre-indiquée. Ne pas instaurer APO-RAMIPRIL/HCTZ avant que 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas du passage d'APO-RAMIPRIL/HCTZ au schéma sacubitril/valsartan, ne pas instaurer le schéma sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose d'APO-RAMIPRIL/HCTZ (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Acénocoumarol	EC	Aucune variation significative de la tension artérielle, de la vitesse de coagulation (mesurée par un Thrombotest) et des facteurs de coagulation avec le ramipril.	Dans le cadre d'un essai par administration réitérée portant sur les interactions pharmacodynamiques, réalisé à double insu et contrôlé par

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			placebo, 14 patients atteints d'hypertension légère ont reçu du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation (mesurée par un Thrombotest) et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
Agents provoquant la libération de rénine	T	Augmentation des effets antihypertenseurs.	Les antihypertenseurs qui provoquent la sécrétion de rénine augmentent l'effet antihypertensif du ramipril.
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Étant donné que le ramipril diminue la sécrétion d'aldostérone, une augmentation grave du taux plasmatique de potassium peut parfois survenir.	Les diurétiques d'épargne potassique, tels que le spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, les suppléments de potassium ou d'autres produits médicaux qui peuvent augmenter la kaliémie ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée. Utiliser avec précaution, y compris les succédanés de sel qui contiennent du potassium. Surveiller fréquemment les taux sériques de potassium.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l'instauration du traitement.
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances qui peuvent modifier la formule sanguine	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée	Surveiller les taux sériques de potassium.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		par les diurétiques thiazidiques.	
Antiacides	EC	Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec répartition aléatoire portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.	Aucun effet.
Antidiabétiques (comme l'insuline et les hypoglycémiant oraux)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA L'hyperglycémie provoquée par le diurétique thiazidique peut affecter la maîtrise de la glycémie. La déplétion des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, une telle réduction peut entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients traités par des antidiabétiques en concomitance. Par conséquent, il faut surveiller étroitement la glycémie, particulièrement pendant la phase de coadministration initiale. Surveiller la maîtrise de la glycémie, donner des suppléments de potassium si nécessaire pour maintenir des taux de potassium sérique appropriés et ajuster la dose des antidiabétiques au besoin.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (p. ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de l'ECA, les ARA et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y	C	L'utilisation concomitante de	Le statut hématologique des

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
compris le cyclophosphamide et le méthotrexate		<p>diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélosuppresseurs.</p> <p>L'effet combiné d'un agent cytotoxique et d'un inhibiteur de l'ECA peut causer une augmentation des réactions hématologiques.</p>	patients qui reçoivent cette association doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'effectuer un ajustement de la dose des agents cytotoxiques.
Chélateur des acides biliaires, p. ex. la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. L'administration d'un thiazide 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administrer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Conserver une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la perte de calcium au niveau des os	Surveiller les taux sériques de calcium, plus particulièrement si le patient prend de fortes doses de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise des suppléments de calcium et/ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller de près les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence.
Carbénoxolone, grandes quantités de réglisse, laxatifs (en cas d'utilisation prolongée) et autres	T	Hypokaliémie	Surveiller le taux de potassium.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
agents hypokaliémiants			
Administration concomitante de diurétiques	EC	Effets hypotenseurs	Pour réduire le risque d'un effet hypotenseur après la première dose de ramipril, interrompre le traitement diurétique ou augmenter l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement diurétique, il faut réduire la dose initiale de ramipril. Le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une hypokaliémie.	Surveiller les taux sériques de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Traitement de désensibilisation		La probabilité et la gravité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes augmentent en cas d'inhibition de l'ECA.	On suppose que cet effet peut également se produire avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Dans le cadre d'une étude ouverte menée auprès de 12 sujets qui ont reçu plusieurs doses de ramipril et de digoxine, aucun changement n'a été observé sur le plan des taux sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner	La prudence est de mise lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine en concomitance. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou du diurétique thiazidique au besoin.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		des événements arythmiques mortels.	
Inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients sous traitement concomitant par un inhibiteur de la DPP-4 peuvent être exposés à un risque accru d'œdème de Quincke.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-4, ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke de la tête et du cou).
Médicaments qui altèrent la motilité gastro-intestinale (c.-à-d. les agents anticholinergiques comme l'atropine et les agents prokinétiques comme le métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments prokinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)	EC	L'inhibition double du SRA avec les inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène, est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée à grave. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, en association avec un ARA, est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique. De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant ramipril d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, avec d'autres agents bloquant le	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) .

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		SRA, comme les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	
Or	ÉDC	Les réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent les rougeurs au visage, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont rarement été signalées chez les patients traités par l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.	
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte.
Héparine	T	Augmentation possible de la concentration sérique de potassium.	
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination du lithium par les reins et ajoutent un risque élevé de toxicité due au lithium. Des augmentations du taux de lithium sérique et des symptômes d'intoxication au lithium ont été signalées chez des patients recevant	Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser des diurétiques thiazidiques avec du lithium. Si ces médicaments doivent être administrés ensemble, réduire la dose de lithium de 50 % en surveillant de près la concentration de lithium, les électrolytes sériques et l'apport en liquide. Si un

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		des inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement par du lithium.	diurétique est également utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être accentué.
Méthylodopa	T	Hémolyse possible	
Inhibiteurs de la néprilysine	T	Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être élevé lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke de la tête et du cou).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	<p>Les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA peuvent être réduits avec l'administration concomitante d'AINS (p. ex. indométhacine). Le traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA et des AINS peut augmenter le risque d'aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du taux sérique de potassium. La rétention d'eau et de sodium liée aux AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des thiazides.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales induite par les AINS mène à une diminution du débit sanguin rénal qui peut mener à une insuffisance rénale aiguë avec la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) induite par les thiazides. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement à risque.</p>	Éviter l'association si possible. Si cela n'est pas possible, il est recommandé de surveiller de près le poids du patient ainsi que les taux de créatinine sérique et de potassium. Observer le patient pour s'assurer qu'il obtient les effets diurétiques. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. Augmenter la dose au besoin ou arrêter le traitement par un AINS.
Autres substances ayant un potentiel antihypertenseur	T	On doit prévoir la potentialisation de l'effet antihypertenseur.	

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
(p. ex. nitrates)			
Sel	T	Atténuation possible de l'effet antihypertenseur causée par l'augmentation de l'apport en sel dans l'alimentation.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (p. ex. le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller de près les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence.
Relaxants musculosquelettiques de la classe des curares, p. ex. le tubocurare	C	Les thiazides peuvent augmenter la réponse aux relaxants musculosquelettiques, comme les dérivés du curare. Les thiazides peuvent accentuer les effets des relaxants musculosquelettiques non dépolarisants, ce qui peut entraîner une dépression respiratoire prolongée. L'hypokaliémie induite par les thiazides augmente la résistance à la dépolarisation en hyperpolarisant le plateau vertébral, ce qui entraîne un blocage myoneural accru.	Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les thiazides. Envisager de diminuer la dose de relaxant musculosquelettique non dépolarisant si l'hypokaliémie ne peut être corrigée avant l'administration des relaxants musculaires.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertenseur. Possibilité de diminution de la réponse artérielle à la norépinéphrine, mais cette diminution n'est pas suffisante pour empêcher l'efficacité de l'utilisation thérapeutique de l'agent vasopresseur.	La portée clinique n'a pas été établie. Une surveillance étroite de la tension artérielle est recommandée.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Il est possible que les diurétiques thiazidiques accroissent les taux sériques de topiramate.	Surveiller le taux de potassium sérique et la prise de topiramate ou ajuster la dose de topiramate au besoin.

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)	C	Une incidence accrue d'œdème de Quincke a été observée chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères).	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke de la tête et du cou).
Warfarine		Aucune modification des effets anticoagulants avec le ramipril.	

Légende : C = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = données théoriques

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicament-aliment importante n'a été détectée avec le ramipril ou l'hydrochlorothiazide.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Épreuves de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut causer une hypercalcémie. Il faut tenir compte de ce risque avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) a des effets antihypertenseurs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés seuls ou ensemble pour un traitement antihypertenseur. Les effets antihypertenseurs des deux substances sont complémentaires.

Les effets hypotenseurs des deux composants administrés ensemble sont plus importants que ceux de l'un ou l'autre des composants en monothérapie. Chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique, on n'a observé pratiquement aucune variation du taux de potassium sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la tension artérielle en position debout et en position couchée, sans augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'apparition de l'effet antihypertenseur d'une dose unique devient manifeste une à deux heures après l'administration par voie orale. L'effet maximal d'une dose unique est généralement atteint 3 à 6 heures après l'administration par voie orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure habituellement 24 heures. L'arrêt brusque du traitement par le ramipril n'entraîne pas une augmentation rapide et excessive de la tension artérielle.

Hydrochlorothiazide

L'excrétion d'électrolytes et d'eau commence environ 2 heures après l'administration, atteint son pic après 3 à 6 heures et dure de 6 à 12 heures.

L'apparition de l'effet antihypertenseur nécessite plusieurs jours et une administration du traitement pendant 2 à 4 semaines est nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique optimal.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques après l'administration de doses uniques de 5/25 mg de ramipril/HCTZ, de 5 mg de ramipril, de 25 mg de HCTZ ou de 5 mg de ramipril + 25 mg de HCTZ dans le cadre de l'étude HOE9829/1502

Substrat	Moyenne arithmétique (CV %) (moyenne géométrique des moindres carrés)			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _T (ng*h/mL)	ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng*h/mL)
Ramipril/HCTZ Comprimé à 5/25 mg				
-ramipril	19,348 ± 37,7 (17,896)	0,50 ± 26,8	25,256 ± 63,3 (21,646)	---
-ramiprilate	6,576 ± 47,4 (6,061)	2,50 ± 33,3	---	119,102 ± 25,3 (116,192)
-HCTZ	140,95 ± 23,8 (137,08)	2,00 ± 44,2	993,53 ± 18,5 (980,65)	---
Comprimé de ramipril à 5 mg				
-ramipril	21,712 ± 42,2 (19,649)	0,50 ± 70,0	26,546 ± 70,9 (22,500)	---
-ramiprilate	6,588 ± 62,7 (5,703)	2,57 ± 51,3	---	116,693 ± 29,0 (110,362)

Moyenne arithmétique (CV %) (moyenne géométrique des moindres carrés)				
Substrat	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _T (ng*h/mL)	ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng*h/mL)
Comprimé d'HCTZ à 25 mg				---
-HCTZ	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1 048,70 ± 24,8 (1 021,52)	
Comprimé de ramipril à 5 mg + comprimé de HCTZ à 25 mg				---
-ramipril	21,035 ± 33,1 (19,896)	0,53 ± 35,3	25,317 ± 65,1 (22,024)	
-ramiprilate	5,941 ± 51,6 (5,328)	3,00 ± 38,0	---	108,716 ± 21,1 (105,633)
-HCTZ	144,85 ± 30,3 (138,38)	2,00 ± 36,5	969,92 ± 21,5 (953,41)	---

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le ramipril et l'hydrochlorothiazide administrés sous forme d'association fixe de comprimés de ramipril/hydrochlorothiazide (comprimé de ramipril/hydrochlorothiazide à 5 mg/25 mg d'Aventis Pharma Canada Inc.) chez des patients à jeun, en fonction des paramètres du ramipril et de l'hydrochlorothiazide (C_{max} et ASC).

Ramipril

Absorption

Le ramipril est rapidement absorbé après administration orale. Comme mesurée par la récupération de la radioactivité dans l'urine, qui ne représente qu'une des voies d'élimination, l'absorption du ramipril est ≥ 56 %. L'administration de ramipril avec de la nourriture n'a aucun effet pertinent sur l'absorption.

Distribution

À la suite de cette activation/métabolisation du promédicament, environ 20 % du ramipril administré par voie orale est biodisponible.

La biodisponibilité du ramiprilate après l'administration orale de ramipril à 2,5 et 5 mg est d'environ 45 % comparativement à sa disponibilité après l'administration intraveineuse des mêmes doses.

Les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes dans l'heure suivant l'administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate sont atteintes de 2 à 4 heures après l'administration de ramipril par voie orale.

La liaison protéique du ramipril et du ramiprilate est d'environ 73 % et de 56 %, respectivement.

Métabolisme

Le ramipril (promédicament) subit un métabolisme hépatique de premier passage important (hydrolyse), qui est essentiel à la formation du ramiprilate, le seul métabolite actif. En plus de cette activation en ramiprilate, le ramipril est glucuroconjugué et transformé en ramipril dicétopipérazine (ester). Le ramiprilate est également glucuroconjugué et transformé en ramiprilate dicétopipérazine (acide).

Lorsque des doses élevées (10 mg) de ramipril sont administrées, l'insuffisance hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ramipril.

Excrétion

Après l'administration orale de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale est excrétée dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est d'environ 1 heure.

Environ 80 à 90 % des métabolites dans l'urine et la bile ont été identifiés comme du ramiprilate ou des métabolites du ramiprilate. Le ramipril glucuroconjugué et le ramipril dicétopipérazine représentaient environ 10 à 20 % de la quantité totale, tandis que le ramipril non métabolisé représentait environ 2 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. La demi-vie de la phase initiale de distribution et d'élimination est d'environ 3 heures. Elle est suivie d'une phase intermédiaire (demi-vie d'environ 15 heures) et d'une phase terminale avec des concentrations plasmatiques très faibles de ramiprilate et une demi-vie d'environ 4 à 5 jours.

Malgré cette longue phase terminale, une dose quotidienne unique de ramipril à 2,5 mg ou plus entraîne des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de ramiprilate après environ 4 jours. La demi-vie « efficace », pertinente pour la posologie, est de 13 à 17 heures dans des conditions à doses multiples.

L'excrétion rénale de ramiprilate est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela entraîne des concentrations plasmatiques élevées de ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Hydrochlorothiazide

Absorption

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après administration orale est d'environ 70 %.

Distribution

Environ 40 % de l'hydrochlorothiazide se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable et il n'a pas été montré qu'il induisait ni inhibait les isoenzymes du CYP450.

Excrétion

L'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement (> 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après administration d'une dose unique par voie orale, 50 à 70 % du médicament est éliminé dans les 24 heures.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 6 heures. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion est réduite et la demi-vie est prolongée. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est étroitement liée à la clairance de la créatinine.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

Chez les sujets en bonne santé âgés de 65 à 76 ans, la cinétique du ramipril et du ramiprilate est semblable à celle observée chez les jeunes sujets en bonne santé.

Race

La réponse moyenne aux inhibiteurs de l'ECA en monothérapie était inférieure chez les patients hypertendus de race noire (qui ont généralement un faible taux de rénine plasmatique) que chez les patients d'autres races.

Insuffisance cardiovasculaire

La clairance de l'hydrochlorothiazide peut être réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Insuffisance hépatique

Aucune modification pertinente de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'a été observée en présence d'une cirrhose.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, les taux plasmatiques de ramipril ont augmenté d'environ 3 fois, bien que les concentrations maximales de ramiprilate chez ces patients n'étaient pas différentes de celles observées chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré lors d'un coma hépatique ou avant un coma. Il ne doit être utilisé avec prudence que chez les patients présentant une maladie hépatique évolutive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire](#)).

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale du ramipril, du ramiprilate et de ses métabolites est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela entraîne des concentrations

plasmatiques élevées de ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe à $< 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, des augmentations de la C_{max} et de l'ASC du ramipril et du ramiprilate ont été observées comparativement à des sujets normaux après l'administration de doses multiples de 5 mg de ramipril (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

La clairance de l'hydrochlorothiazide est réduite en cas d'insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide doit être présent au site d'action dans les tubules rénaux à une concentration suffisante pour atteindre son effet thérapeutique. L'hydrochlorothiazide atteint son site d'action presque exclusivement par sécrétion dans le liquide tubulaire par le cotransporteur d'acide organique. En cas d'insuffisance rénale légère, des doses plus élevées sont nécessaires pour atteindre des concentrations suffisantes de médicament au site d'action en raison de la sécrétion tubulaire réduite causée par l'insuffisance rénale. Cependant, l'hydrochlorothiazide devient inefficace une fois que la clairance de la créatinine atteint < 30 à 50 mL/min .

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver APO-RAMIPRIL/HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) à l'abri de l'humidité dans son contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et non au-delà de la date indiquée sur le contenant.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour APO-RAMIPRIL/HCTZ.

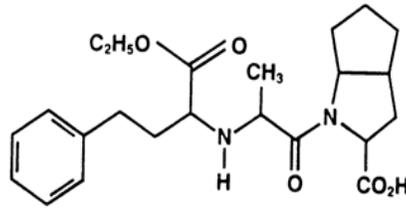
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ramipril BP
 Nom chimique : Cyclopenta[*b*]pyrrole-2-acide carboxylique, 1-[2- [[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2*S*- [1[*R**(*R**),2 α ,3 α ,6 α]]-(2*S*,3 α *S*,6 α *S*)-1-[(*S*)-N-[(*S*)-1-Carboxy-3-phénylpropyl]alanyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-acide carboxylique, ester-1 éthylique
 Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₃H₃₂N₂O₅ et 416,51 g/mol

Formule développée :



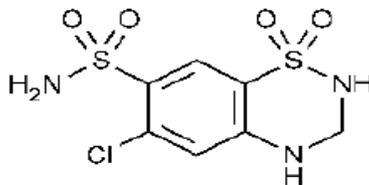
Propriétés physicochimiques

Description : Poudre blanche ou presque blanche
 Point de fusion : 105 à 112 °C.
 Solubilité : Le ramipril est peu soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol et l'éthanol.

Substance pharmaceutique

Nom propre : Hydrochlorothiazide, USP
 Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide,1,1-dioxyde.
 2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-1,1-dioxyde.
 Formule moléculaire et poids moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂ et 297,75 g/mol

Formule
développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre fine blanche et cristalline.

Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool. Il est soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques des études

Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets de l'étude (inscrits/ayant terminé l'étude)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (H/F)
HOE9829 /8/F/301/HT (étude 7)	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, phase de présélection sous placebo	R : comprimés à 2,5 mg/1 f.p.j.; H : comprimés à 12,5 mg/1 f.p.j. R+H (association fixe) : 2,5/12,5 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 218/218 H : 220/220; R+H : 222/222	(20 à 75)	329/331
HOE498/	Étude à répartition aléatoire	P : -	P : 44/42	48,2	302/232

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets de l'étude (inscrits/ayant terminé l'étude)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (H/F)
2/MN/20 1/HT (étude 1)	Étude contrôlée par placebo, à double insu, avec phase de présélection sous placebo à simple insu	R : 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/1 f.p.j.; H : 12,5 ou 25,0 mg/1 f.p.j.; R+H : 2,5 ± 12,5, 2,5 ± +25,0, 5,0 ± +25,0, 10,0 ± 12,5, ou 10,0 + 25,0 mg/1 f.p.j. Orale 6 semaines	R : 136/134 H : 88/85 R+H : 266/257	(21 à 68)	
HOE498-2 MN-302 HT (étude 5)	Étude multicentrique, parallèle, à double insu, à répartition aléatoire; phase de présélection sous placebo	R : 10 mg/1 f.p.j.; H : 50 mg/1 f.p.j.; R+H : 10/50 mg /1 f.p.j. Orale 16 semaines	R : 93/75 Non-répondeurs : 35 H : 99/78 Non-répondeurs : 49	56 (29 à 80)	99/93
HOE498/ 8/USA/351/HT (étude 2)	Étude à double insu, stratifiée, à répartition aléatoire, à 3 groupes de traitement parallèles, avec période de sevrage sous placebo	R : 5 mg/1 f.p.j.; H : 25 mg/1 f.p.j.; R+H : 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 120/111 H : 120/114 R+H : 120/113	(27 à 80)	238/122

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets de l'étude (inscrits/ayant terminé l'étude)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (H/F)
HOE498/2/MN/309/HT (étude 3)	Étude à double insu, multicentrique. L'étude comprenait une phase de présélection de 2 semaines sous placebo	R : 5 ou 10 mg/1 f.p.j.; R+H : 5/25 mg/1 f.p.j.; Orale 10 semaines	Phase à double insu : Non-répondeurs 5 R : 54/53 10 R : 53/50 R+H : 58/58 Répondeurs : 5 R : 59/58	57,0 (23 à 78)	119/121
HOE9829/2/D/201/HT (étude 6)	Étude de prolongation ouverte, non contrôlée et multicentrique d'un an de l'étude HOE498/2/MN 309/HT (étude 3)	R+H (association fixe) : comprimés à 5/25 ou 10/50 mg/jour Orale 52 semaines	R+H (5/25 mg) : 73/68; R+H (10/50 mg) : 3/3; R+H (5/25 mg ou 10/50 mg) : 9/9	(26 à 74)	55/41
HOE498/2/MN/310/HT (étude 4)	Étude de prolongation ouverte, non contrôlée et multicentrique d'un an de l'étude HOE498/2/MN 309/HT (étude 3)	Répondeurs : R : comprimés à 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs : R+H : 5 + +25 mg/1 f.p.j. Orale 12 mois	R : 38/31 R+H < 50 semaines : 38/32 R+H > 50 semaines : 83/81	(25 à 78)	86/73

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, 1 f.p.j. = une fois par jour, 2 f.p.j. = deux fois par jour.

Toutes les populations incluses dans les sept études de phase II/III sur l'innocuité étaient similaires; elles étaient composées d'hommes et de femmes souffrant d'hypertension légère à modérée (hypertension de stade I ou II selon l'Organisation

mondiale de la Santé).

Une analyse de sous-groupe a été effectuée à l'aide de données provenant des études 1, 2, 3 et 4 afin d'évaluer l'efficacité et/ou l'innocuité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide dans différents groupes de risque. Ces groupes comprenaient les personnes âgées, les personnes atteintes du diabète, les personnes souffrant d'insuffisance rénale et les patients prenant des médicaments concomitants (anti-inflammatoires non stéroïdiens, nitrates, digitaliques, et agents antigoutteux). Au total, 1 180 patients ont participé aux études 1 à 4.

14.2 Résultats des études

Tableau 5 : Résultats de toutes les études sur l'efficacité concernant l'utilisation de l'association ramipril/HCTZ pour la réduction de la tension artérielle (TA) dans le traitement de l'hypertension essentielle									
Étude	Groupe de traitement	N ^{bre} de patients inscrits/ ayant terminé l'étude	TA systolique et diastolique moyenne en position couchée (Systolique/diastolique [mm Hg])				Critère d'évaluation principal	Autres commentaires	
			Valeurs initiales	Paramètre (la durée de chaque étude varie; les valeurs ne sont donc insérées que lorsqu'elles s'appliquent)					
				6 semaines	8 semaines	10 semaines			12 semaines
HOE9829 – 301HT (étude 7)	R : 2,5 mg	218/185	166,7/102,2		149,3/89,1		TA diastolique en position couchée – degré de réponse.	Les données représentent l'analyse selon protocole. La différence entre le schéma R+H et le schéma H en monothérapie n'était pas significative, mais était significative dans l'analyse en intention de traiter.	
	H : 12,5 mg	220/183	167,9/102,9		149,3/90,4				
	R+H : 2,5/12,5 mg	222/167	167,5/102,1		147,4/87,8				
R = ramipril H = hydrochlorothiazide (HCTZ)									

Tableau 5 : Résultats de toutes les études sur l'efficacité concernant l'utilisation de l'association ramipril/HCTZ pour la réduction de la tension artérielle (TA) dans le traitement de l'hypertension essentielle									
Étude	Groupe de traitement	N ^{bre} de patients inscrits/ ayant terminé l'étude	TA systolique et diastolique moyenne en position couchée (Systolique/diastolique [mm Hg])				Critère d'évaluation principal	Autres commentaires	
			Valeurs initiales	Paramètre (la durée de chaque étude varie; les valeurs ne sont donc insérées que lorsqu'elles s'appliquent)					
				6 semaines	8 semaines	10 semaines			12 semaines
HOE498 – 201HT (étude 1)	R : 2,5 mg	44/44	162,5/106,4	153,3/99,7				Variation de la tension artérielle diastolique et systolique en position couchée et debout. Les associations (5/12,5 mg, 5/25 mg et 10/12,5 mg) ont entraîné des réductions significativement plus importantes de la tension artérielle que leurs composants respectifs à la semaine 6 et à la fin de l'étude.	
	R : 5 mg	48/47	161,0/106,0	149,1/100,0					
	R : 10 mg	44/43	157,4/107,1	146,2/98,6					
	H : H à	46/45	161,3/107,2	152,6/100,7					
	12,5 mg : R+H à	42/40	161,0/106,6	149,1/98,2					
	25 mg :	45/42	160,1/106,1	145,0/97,2					
	2,5/12,5 mg	43/42	163,0/105,9	147,1/97,2					
	R+H : R+H à	44/44	161,8/106,8	144,0/95,9					
	2,5/25 mg : R+H à	47/44	163,8/108,1	143,4/94,7					
	5/12,5 mg : R+H à	43/43	158,7/106,6	141,1/93,6					
5/25 mg : 10/12,5 mg	44/42	163,9/106,4	142,9/95,1						
	R+H : 10/25 mg								
R = ramipril H = hydrochlorothiazide (HCTZ)									

Tableau 5 : Résultats de toutes les études sur l'efficacité concernant l'utilisation de l'association ramipril/HCTZ pour la réduction de la tension artérielle (TA) dans le traitement de l'hypertension essentielle									
Étude	Groupe de traitement	N ^{bre} de patients inscrits/ ayant terminé l'étude	TA systolique et diastolique moyenne en position couchée (Systolique/diastolique [mm Hg])				Critère d'évaluation principal	Autres commentaires	
			Valeurs initiales	Paramètre (la durée de chaque étude varie; les valeurs ne sont donc insérées que lorsqu'elles s'appliquent)					
				6 semaines	8 semaines	10 semaines			12 semaines
HOE498 – 302HT (étude 5)	Répondeurs : R : 10 mg H : 50 mg Non-répondeurs : R+H : 10/50 mg	30 45 84	Phase 1 : 166,4/102,8 167,6/101,9 (N = 129)	148,7/84,7 143,5/84,8 160,4/99,1			148,8/84,5 139,4/83,2 149,5/90,85	Variation de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout.	Les résultats sont pour la deuxième phase (semaines 11 à 16), à l'exception des valeurs initiales de la tension artérielle. Dans la seconde phase, les répondeurs ont poursuivi le traitement en monothérapie et les non-répondeurs sont passés au traitement d'association.
R = ramipril H = hydrochlorothiazide (HCTZ)									

Tableau 5 : Résultats de toutes les études sur l'efficacité concernant l'utilisation de l'association ramipril/HCTZ pour la réduction de la tension artérielle (TA) dans le traitement de l'hypertension essentielle									
Étude	Groupe de traitement	N ^{bre} de patients inscrits/ ayant terminé l'étude	TA systolique et diastolique moyenne en position couchée (Systolique/diastolique [mm Hg])				Critère d'évaluation principal	Autres commentaires	
			Valeurs initiales	Paramètre (la durée de chaque étude varie; les valeurs ne sont donc insérées que lorsqu'elles s'appliquent)					
				6 semaines	8 semaines	10 semaines			12 semaines
HOE498 – 351HT (étude 2)	R : 5 mg	120/111	157,3/104,4	152,2/98,1			Variation de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout.	Les sujets sont stratifiés en fonction de la race (noire/autre que noire). Le schéma R+H était aussi efficace chez la population de race noire que chez les populations d'autres races pour réduire la tension artérielle diastolique et systolique.	
	H : 25 mg	120/114	159,7/104,2	145,4/93,9					
	R+H : 5/25 mg	120/113	158,1/104,4	141,8/91,9					
HOE498 – 309HT (étude 3)	Répondeurs :						Variation de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout.	Les résultats sont pour la deuxième phase de l'étude. Les répondeurs ont poursuivi le traitement en monothérapie et les non-répondeurs ont continué de recevoir la monothérapie ou sont passés au traitement d'association.	
	R : 5 mg	59/58	170,7/100,9			146,6/86,5			
	Non-répondeurs :								
	R : 5 mg	54/53	171,5/103,2			152,8/90,6			
	R : 10 mg	53/50	174,2/102,7			152,1/89,6			
		58/57	176,0/102,5			149,0/87,0			
R = ramipril H = hydrochlorothiazide (HCTZ)									

Tableau 5 : Résultats de toutes les études sur l'efficacité concernant l'utilisation de l'association ramipril/HCTZ pour la réduction de la tension artérielle (TA) dans le traitement de l'hypertension essentielle									
Étude	Groupe de traitement	N ^{bre} de patients inscrits/ ayant terminé l'étude	TA systolique et diastolique moyenne en position couchée (Systolique/diastolique [mm Hg])				Critère d'évaluation principal	Autres commentaires	
			Valeurs initiales	Paramètre (la durée de chaque étude varie; les valeurs ne sont donc insérées que lorsqu'elles s'appliquent)					
				6 semaines	8 semaines	10 semaines			12 semaines
HOE9829 – 201HT (étude 6)	R+H : 5/25 mg	73/73	Non disponible, puisqu'il s'agit d'une étude de prolongation d'un an.					Variation de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout.	Il n'y avait pas de signes d'augmentation de la tension artérielle moyenne ou d'augmentation du nombre de non-répondeurs pendant le traitement à long terme.
	R+H : 10/50 mg	3/3							
	PASSAGE À UN AUTRE TRAITEMENT (R+H) : 5/25 ou 10/50	9/9							
HOE 498 – 310HT (étude 4)	R : 5 mg	38/31						Variation de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout.	Il n'y avait pas de signes d'augmentation de la tension artérielle moyenne ou d'augmentation du nombre de non-répondeurs pendant le traitement à long terme.
	R+H : 5/25 mg	83/81							
	PASSAGE À UN AUTRE TRAITEMENT (R ou R+H) : 5 mg ou 5/25 mg	38/32							

R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCTZ)

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et à dose unique, portant sur les comprimés APO-RAMIPRIL/HCTZ à 10 mg/25 mg (Apotex Inc.) et les comprimés ALTACE® HCT à 10 mg/25 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.), a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative				
Ramipril				
(1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	15,54 17,04 (44,0)	14,06 16,40 (59,4)	110,6	103,1 à 118,5
ASC _I (ng·h/ml)	16,29 19,15 (49,1)	15,38 19,50 (63,8)	105,9	94,8 à 118,3
C _{max} (ng/ml)	17,22 19,24 (49,8)	17,71 21,42 (67,9)	97,3	86,4 à 109,6
T _{max} ³ (h)	0,59 (0,33 à 1,00)	0,50 (0,25 à 1,50)		
t _{1/2} ⁴ (h)	1,75 (61,4)	1,70 (53,3)		

¹ Comprimés APO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril et hydrochlorothiazide), 10 mg/25 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés ALTACE® HCT (ramipril et hydrochlorothiazide), 10 mg/25 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative				
Hydrochlorothiazide				
(1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	904,41 919,47 (18,5)	956,73 974,83 (20,7)	94,5	89,4 à 100,0
ASC _i (ng·h/ml)	945,51 961,17 (18,4)	998,37 1 017,70 (21,2)	94,7	89,6 à 100,1
C _{max} (ng/ml)	146,70 151,19 (26,3)	170,25 176,94 (30,0)	86,2	77,6 à 95,7
T _{max} ³ (h)	1,67 (1,00 à 4,00)	1,33 (1,00 à 3,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	8,69 (12,8)	8,36 (15,6)		

¹ Comprimés APO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril et hydrochlorothiazide), 10 mg/25 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés ALTACE[®] HCT (ramipril et hydrochlorothiazide), 10 mg/25 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Veillez consulter la monographie du médicament ^{Pr}APO-RAMIPRIL et la monographie des diurétiques thiazidiques pour obtenir des renseignements.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour APO-RAMIPRIL/HCTZ.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Ramipril

Comme il a une dose létale médiane (DL₅₀) > 10 000 mg/kg de poids corporel chez la souris et le rat et > 1 000 mg/kg chez les chiens Beagle, on a déterminé que l'administration de ramipril par voie orale n'entraînait aucune toxicité aiguë.

Ramipril + hydrochlorothiazide

La DL₅₀ orale chez le rat et la souris est > 10 000 mg/kg de poids corporel, c'est-à-dire que l'association ramipril + hydrochlorothiazide (1:5) n'entraîne aucune toxicité aiguë. Cette constatation concorde avec les résultats des tests de toxicité aiguë réalisés sur chacun des composants.

Toxicité chronique

Ramipril

Des études portant sur l'administration chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, des doses quotidiennes de l'ordre de 40 mg/kg de poids corporel entraînent des variations des taux plasmatiques d'électrolytes et de l'anémie. À des doses quotidiennes ≥ 3,2 mg/kg de poids corporel, on a observé des signes de modification de la morphologie rénale (atrophie tubulaire distale). Cependant, ces effets peuvent être expliqués en termes pharmacodynamiques et sont caractéristiques de la classe de substances. Des doses quotidiennes de 2 mg/kg de poids corporel ont été tolérées par les rats, sans apparition d'effets toxiques. Des cas d'atrophie tubulaire sont observés chez le rat, mais pas chez le chien et le singe.

En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril (un signe d'augmentation de la production de rénine en tant que réaction à une diminution de la formation d'angiotensine II), on a noté un élargissement prononcé de l'appareil juxtaglomérulaire chez le chien et le singe, en particulier à des doses quotidiennes ≥ 250 mg/kg de poids corporel. Des signes de variations des taux plasmatiques d'électrolytes et des changements dans la formule sanguine ont également été observés chez le chien et le singe. Les chiens et les singes ont toléré des doses quotidiennes de 2,5 mg/kg de poids corporel et de 8 mg/kg de poids corporel, respectivement, sans effets nocifs.

Ramipril + hydrochlorothiazide

À l'exception des perturbations de l'équilibre électrolytique, les études menées chez le rat et le singe n'ont révélé aucun résultat évident.

Toxicologie de la reproduction

Ramipril

Les études de toxicologie de la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont pas révélé de propriétés tératogènes.

La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ni chez les rats femelles.

L'administration de ramipril à des rates pendant la période fœtale et la lactation ont entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet) chez les ratons à des doses ≥ 50 mg/kg de poids corporel.

Ramipril + hydrochlorothiazide

Rats

Dans le cadre d'études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des rats à des doses quotidiennes de 1 à 2 400 mg/kg de poids corporel pendant la phase sensible de l'organogenèse. L'hydrochlorothiazide a été étudié de manière similaire, en monothérapie, à des doses quotidiennes de 125 à 2 000 mg/kg de poids corporel; ces doses correspondaient aux proportions d'hydrochlorothiazide contenues dans les 3 doses les plus élevées de l'association.

Les études menées chez le rat ont montré que les femelles toléraient l'association administrée à des doses ≤ 10 mg/kg de poids corporel sans complications. Des doses ≥ 150 mg/kg de poids corporel ont causé des effets toxiques chez les femelles et ont entraîné une réduction de l'apport alimentaire et de la croissance pondérale. Le poids du cœur et du foie a été réduit. Des symptômes cliniques de toxicité et des décès sont survenus à des doses de 2 400 mg/kg de poids corporel.

À des doses ≥ 150 mg/kg de poids corporel, l'excrétion urinaire a augmenté. Après une dose de 2 400 mg/kg de poids corporel, le poids des reins a légèrement augmenté. Ces effets sont attribuables à l'effet pharmacodynamique de l'hydrochlorothiazide.

Une dose de 1 mg/kg de poids corporel ne nuit pas au développement de l'embryon. Des doses ≥ 10 mg/kg de poids corporel ont entraîné un léger retard dans le développement du fœtus, ce qui s'est traduit par un retard de l'ossification du squelette et, à des doses ≥ 150 mg/kg de poids corporel, par une réduction du poids corporel et une diminution de la longueur corporelle. Le poids du placenta a également été réduit.

Les évaluations morphologiques menées chez les fœtus ont révélé une augmentation des cas de dilatation du bassinet et de l'uretère, ainsi que des côtes ondulées et épaissies à des doses ≥ 150 mg/kg de poids corporel. À des doses ≥ 600 mg/kg de poids corporel, on a observé des cas d'omoplates et d'os des membres pliés et raccourcis.

Les études menées avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie confirment que le retard de croissance fœtale est attribuable au diurétique. Les autres résultats indiquent un effet conjoint des deux composants uniques de l'association.

L'étude menée chez le rat a révélé que l'association est un peu plus toxique que l'un ou l'autre des composants utilisés seul, mais sans signes d'effet tératogène de l'association ou de l'hydrochlorothiazide.

D'autres études ont été menées chez le rat afin de déterminer la toxicité périnatale et postnatale de l'association. Des doses quotidiennes de 10 et 60 mg/kg de poids corporel ont été administrées par voie orale pendant le dernier tiers de la grossesse et pendant les 3 semaines de lactation. À des doses de 10 mg/kg de poids corporel, le médicament n'a pas eu d'effet indésirable sur l'état général des femelles, l'évolution de la grossesse ou de la parturition, ni causé une perturbation du développement intra-utérin et postnatal des petits.

Après l'administration de 60 mg/kg de poids corporel, les femelles ont légèrement réduit leur apport alimentaire, et les petits ont présenté un poids légèrement réduit à la naissance et pendant la première semaine de vie. Au cours de la période subséquente, le développement postnatal des petits n'a présenté aucun résultat évident. L'incidence de dilatation du bassin (comme celle observée après l'administration de doses plus élevées de ramipril) n'a pas augmenté.

Lapins

Dans le cadre d'études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des lapins à des doses quotidiennes de 0,96 à 6,00 mg/kg de poids corporel pendant la phase sensible de l'organogenèse.

Un autre groupe a reçu de l'hydrochlorothiazide (2 mg/kg, ce qui correspond à la quantité dans le groupe recevant le ramipril + hydrochlorothiazide à 2,40 mg/kg).

L'administration de l'association chez le lapin à des doses de 0,96 mg/kg de poids corporel a entraîné une légère réduction de l'apport alimentaire et une stagnation du poids corporel. Cependant, elle n'a eu aucun effet indésirable sur le développement intra-utérin des petits.

Après l'administration à des doses \geq 240 mg/kg de poids corporel, les femelles ont réduit leur consommation d'aliments et d'eau et ont perdu du poids. De plus, des décès et des avortements spontanés se sont produits à ces doses et les fœtus vivants ont affiché un léger retard de croissance à la naissance. Aucun signe d'anomalies externes ou d'anomalies touchant les organes internes et le squelette des fœtus pouvant être attribué à l'administration de l'association n'a été détecté.

L'hydrochlorothiazide en monothérapie administré à raison de doses quotidiennes de 2 mg/kg de poids corporel a été toléré par les femelles et leurs fœtus.

D'après cette étude, on peut conclure que l'association est légèrement plus toxique que les deux composants utilisés seuls pour les femelles et que cette association n'a pas entraîné de changements tératogènes.

Des études sur l'altération possible de la fertilité et de la capacité reproductive n'ont pas été menées avec l'association, car aucun effet toxique n'était prévu en fonction des résultats obtenus avec chacun des composants.

Immunotoxicologie

Ramipril

Les études de toxicologie n'ont pas indiqué que le ramipril entraîne des effets immunotoxiques.

Mutagénicité

Ramipril

Les nombreux tests de mutagénicité effectués à l'aide de plusieurs systèmes de test n'ont pas indiqué que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

Ramipril + hydrochlorothiazide

Des études sur la mutagénicité n'ont pas été menées avec l'association, car les résultats des tests réalisés avec chaque composant en monothérapie n'ont montré aucun signe d'un tel risque.

Cancérogénicité

Ramipril

Les études à long terme menées chez le rat et la souris n'ont révélé aucun effet tumorigène.

Les tubules rénaux contenant des cellules oxyphiles et les tubules présentant une hyperplasie des cellules oxyphiles chez le rat sont considérés comme une réponse aux altérations fonctionnelles et aux changements morphologiques, et non comme une réponse néoplasique ou préneoplasique.

Ramipril + hydrochlorothiazide

Des études sur la cancérogénicité n'ont pas été menées avec l'association, car les résultats des tests réalisés avec chaque composant en monothérapie n'ont montré aucun signe d'un tel risque.

Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer si l'hydrochlorothiazide a un effet cancérogène chez l'animal.

Le potentiel mutagène du médicament a été évalué dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Certains résultats positifs ont été obtenus lors des tests *in vitro*. Cependant, toutes les études *in vivo* ont obtenu des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la

formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement oral. On a donc conclu que même s'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Altace® HCT (comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide) à 2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 10/12,5 mg, 5/25 mg et 10/25 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 246597, Monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. 8 juin 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}**APO-RAMIPRIL/HCTZ**

comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **APO-RAMIPRIL/HCTZ** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-RAMIPRIL/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) comme APO-RAMIPRIL/HCTZ peuvent nuire à votre bébé à naître ou même entraîner sa mort. Par conséquent, APO-RAMIPRIL/HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou pensez l'être, cessez immédiatement de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ et informez votre professionnel de la santé.

Pourquoi APO-RAMIPRIL/HCTZ est-il utilisé?

APO-RAMIPRIL/HCTZ est utilisé chez les adultes pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée).

Comment APO-RAMIPRIL/HCTZ agit-il?

APO-RAMIPRIL/HCTZ est un comprimé combinant deux ingrédients médicinaux, soit le ramipril et l'hydrochlorothiazide. Le ramipril est un IECA qui élargit les vaisseaux sanguins, tandis que l'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui élimine l'eau) qui augmente le débit urinaire. Ils agissent ensemble pour réduire la tension artérielle.

Quels sont les ingrédients d'APO-RAMIPRIL/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : ramipril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

APO-RAMIPRIL/HCTZ À 2,5 ET 12,5 MG ET APO-RAMIPRIL/HCTZ À 5 ET 25 MG : Cellulose microcristalline, chlorure de zinc, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-RAMIPRIL/HCTZ À 5 ET 12,5 MG ET APO-RAMIPRIL/HCTZ À 10 ET 25 MG : Cellulose microcristalline, chlorure de zinc, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-RAMIPRIL/HCTZ À 10 ET 12,5 MG : Cellulose microcristalline, chlorure de zinc, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-RAMIPRIL/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés :

- 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

Ne prenez pas APO-RAMIPRIL/HCTZ si :

- vous êtes allergique au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient d'APO-RAMIPRIL/HCTZ;
- vous êtes allergique à tout autre IECA, diurétique thiazidique ou sulfamide;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter;
- vous présentez une sténose des artères rénales (rétrécissement des artères dans l'un des reins ou les deux);
- vous faites de l'hypotension (tension artérielle basse);
- vous avez pris ENTRESTO® (sacubitril et valsartan) dans les 36 dernières heures, ou vous prenez actuellement ENTRESTO®;
- vous présentez une anurie (difficulté à uriner ou incapacité à produire de l'urine);
- vous avez de graves problèmes rénaux;
- vous recevez une hémodialyse ou une hémofiltration avec des membranes à perméabilité élevée (p. ex. membranes de polyacrylonitrile) – ces traitements sont utilisés pour éliminer certaines molécules du sang;
- vous recevez une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) au sulfate de dextran (un traitement utilisé pour éliminer le cholestérol LDL du sang);
- vous avez de graves problèmes de foie;
- vous présentez certaines perturbations de l'équilibre électrolytique, comme celles qui suivent :
 - Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang)

- Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) ou
- Hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang)
- vous prenez des médicaments qui contiennent de l'aliskiren (comme RASILEZ®) utilisés pour réduire la tension artérielle ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) utilisés pour traiter l'hypertension, et vous présentez l'une des affections suivantes :
 - Diabète avec atteinte des organes cibles
 - Maladie rénale
 - Taux élevé de potassium
 - Insuffisance cardiaque associée à une tension artérielle basse

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez subi une greffe rénale;
- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous avez récemment reçu ou allez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer;
- vous présentez un risque accru de développer un cancer de la peau (vous pourriez courir un risque plus élevé si vous avez une peau pâle, si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau ou si vous prenez des médicaments qui suppriment votre fonction immunitaire);
- vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie;
- vous avez des antécédents d'asthme bronchique;
- vous êtes atteint de lupus érythémateux (maladie auto-immune) ou de goutte (un type d'arthrite qui cause des douleurs articulaires);
- vous présentez le phénomène de Raynaud (une maladie causée par une mauvaise circulation dans les extrémités, comme les doigts et les orteils) – il peut commencer ou s'aggraver;
- vous présentez une sclérodermie (une maladie qui peut causer un épaissement, un durcissement ou un resserrement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes);

- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements graves, une diarrhée grave ou une transpiration excessive;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel.

Autres mises en garde à connaître

APO-RAMIPRIL/HCTZ peut causer ce qui suit :

- **Cancer de la peau** : L'hydrochlorothiazide, un ingrédient d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, peut augmenter le risque de cancer de la peau, comme le cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM), le carcinome spinocellulaire (CSC) et le carcinome basocellulaire (CBC). Le risque est plus élevé si vous prenez APO-RAMIPRIL/HCTZ depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée. Pendant que vous prenez APO-RAMIPRIL/HCTZ :
 - Vous devez examiner régulièrement votre peau pour détecter l'apparition de nouvelles lésions (p. ex. une masse, une bosse, une plaie ou une plaque). Ceux-ci sont plus susceptibles de se produire dans les zones qui sont le plus exposées au soleil (p. ex. le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos).
 - Vous devriez limiter votre exposition au soleil, éviter le bronzage artificiel et utiliser une protection solaire lorsque vous allez à l'extérieur. Cela comprend l'utilisation d'un écran solaire (FPS 30 ou plus), ainsi que le port de vêtements protecteurs et d'un chapeau.
 - Avisez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous présentez une lésion imprévue.
- **Hypotension (tension artérielle basse)** : Le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ peut provoquer une hypotension. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé et ajuster votre dose au besoin. Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez une augmentation de la transpiration, une déshydratation, des vomissements ou de la diarrhée.
- **Problèmes sanguins** : Le traitement par des IECA, comme APO-RAMIPRIL/HCTZ, peut causer ce qui suit :
 - Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs)
 - Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs)
 - Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs)

Si vous remarquez des signes de ces troubles sanguins, y compris des infections, veuillez en informer immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Problèmes de foie** : Le traitement par des IECA, comme APO-RAMIPRIL/HCTZ, peut causer des problèmes de foie, notamment les suivants :
 - Hépatite (inflammation du foie)
 - Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)
 - Insuffisance hépatique

Si vous remarquez des symptômes de problèmes de foie, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, veuillez en aviser votre professionnel de la santé. Il se peut également que vous soyez soumis à des tests visant à évaluer votre fonction hépatique (foie) avant, pendant et après votre traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ. Ces tests aideront votre professionnel de la santé à décider s'il faut réduire votre dose ou arrêter le traitement.

- **Problèmes rénaux :** Le traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ peut causer des problèmes de reins. Ceux-ci peuvent entraîner une diminution du volume d'urine, une azotémie évolutive (taux élevés d'azote dans le sang), une insuffisance rénale ou même la mort. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement l'état de vos reins avant et pendant votre traitement. Il peut décider de réduire votre dose ou d'arrêter votre traitement.
- **Œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau) :** Le traitement par des IECA, comme APO-RAMIPRIL/HCTZ, peut causer un œdème de Quincke qui peut mettre la vie en danger. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pour déceler tout signe d'œdème de Quincke. Si vous remarquez une enflure sur votre corps ou si vous avez de la difficulté à avaler ou à respirer, cessez de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ et avisez immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Déséquilibre hydrique ou électrolytique :** L'hydrochlorothiazide, un ingrédient d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, peut causer des déséquilibres hydriques ou électrolytiques, notamment les suivants :
 - Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang)
 - Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)
 - Alcalose hypochlorémique (faible chlorure dans le sang)
 - Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang)
 - Goutte aiguë (un type d'arthrite qui cause des douleurs articulaires)

Avisez votre professionnel de la santé si vous remarquez des signes ou des symptômes liés à des déséquilibres hydriques ou électrolytiques.

- **Photosensibilité :** Vous pourriez développer une sensibilité au soleil en prenant APO-RAMIPRIL/HCTZ. L'exposition aux rayons du soleil devrait être réduite jusqu'à ce que vous sachiez comment vous répondez au médicament. Avisez votre professionnel de la santé si vous remarquez une photosensibilité. Il pourrait décider d'arrêter votre traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ.
- **Troubles oculaires :** L'hydrochlorothiazide contenu dans APO-RAMIPRIL/HCTZ peut causer des troubles oculaires soudains :
 - **Épanchement choroïdien** (accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut entraîner des changements de vision)

- **Myopie** (soudaine myopie ou vision trouble)
- **Glaucome** (pression accrue dans l'œil, douleur oculaire; s'il n'est pas traité, le glaucome peut mener à une perte de la vue permanente)

Si votre vision change, cessez de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ et obtenez immédiatement des soins médicaux. Ces troubles oculaires sont liés à APO-RAMIPRIL/HCTZ et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

Consultez le tableau ci-dessous, **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Conduite automobile et utilisation de machines : APO-RAMIPRIL/HCTZ peut diminuer votre tension artérielle et entraîner une sensation de tête légère, des étourdissements et des évanouissements. Ces effets peuvent survenir plus souvent après la première dose et lorsqu'on augmente la dose. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches exigeant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à APO-RAMIPRIL/HCTZ.

Examens et tests :

- Il se peut que vous visitiez régulièrement votre professionnel de la santé avant, pendant et après votre traitement. Les tests peuvent être utilisés pour surveiller votre état de santé, comme votre fonction rénale, votre fonction hépatique (foie) et le profil de votre sang.
- APO-RAMIPRIL/HCTZ peut influencer sur le taux de calcium dans votre sang. Votre professionnel de la santé pourrait interrompre votre traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ avant d'effectuer des tests qui évaluent le fonctionnement des glandes parathyroïdes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-RAMIPRIL/HCTZ :

- Autres médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, comme le méthyldopa;
- Médicaments appelés diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), tels que les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride);
- Médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un type de médicament qui élimine l'eau);
- Médicaments qui peuvent modifier le profil de votre sang, comme les immunosuppresseurs (utilisés pour diminuer la capacité de l'organisme à rejeter un organe transplanté), le procainamide (utilisé pour traiter les battements cardiaques irréguliers) et les cytostatiques (utilisés pour traiter certains types de cancer);

- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme l'amphotéricine B;
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- Médicaments utilisés pour réduire le cholestérol, comme les résines fixatrices d'acides biliaires;
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate;
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble peptique dû à l'acidité, comme la carbénoxolone;
- Médicaments appelés laxatifs utilisés pour ramollir et aider à évacuer les selles;
- Médicaments utilisés pour favoriser le sommeil, comme les barbituriques;
- Médicaments utilisés pour aider à réduire la douleur intense, comme les narcotiques;
- Vitamines et suppléments de minéraux, comme le calcium ou la vitamine D;
- Médicaments appelés corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur articulaire, l'enflure et d'autres affections;
- Médicaments utilisés pour traiter le syndrome de West comme l'hormone adrénocorticotrope (ACTH);
- Médicaments utilisés pour réduire les effets des allergènes (vaccins contre les allergies);
- Médicaments pour traiter les maladies cardiaques, comme la digoxine;
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques), comme l'insuline, les glipitines (p. ex. sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) et les hypoglycémisants oraux (utilisés pour réduire le taux de glucose dans le sang);
- Médicaments qui modifient la vitesse des selles, comme l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- Or utilisé pour traiter l'arthrite (enflure et sensibilité des articulations);
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte (un type d'arthrite qui cause des douleurs articulaires), comme l'allopurinol, le probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase;
- Médicaments utilisés pour traiter et prévenir les caillots sanguins, comme l'héparine;
- Médicaments utilisés pour traiter le trouble bipolaire, comme le lithium;
- Médicaments appelés inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN) (en cas de doute, consultez votre professionnel de la santé);
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib, l'indométhacine et l'acide acétylsalicylique (aspirine);

- Médicaments qui peuvent faire baisser la tension artérielle, comme les nitrates;
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs), comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (p. ex. citalopram, escitalopram et sertraline);
- Médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme le tubocurare;
- Médicaments appelés agents sympathomimétiques qui réduisent la congestion nasale, comme les médicaments contre la toux et le rhume;
- Médicaments appelés inhibiteurs de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*), comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus (ils servent à diminuer la capacité de l'organisme à rejeter un organe transplanté ou à traiter certains types de cancer);
- Alcool;
- Grandes quantités de réglisse.

Comment prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ?

- APO-RAMIPRIL/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial.
- Votre état doit être stabilisé à l'aide du ramipril et de l'hydrochlorothiazide avant de prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ. Si votre posologie correspond à l'une de celles d'APO-RAMIPRIL/HCTZ, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire ce médicament (au lieu de chaque ingrédient médicamenteux sous forme de comprimé distinct).
- Votre professionnel de la santé décidera pour vous de la dose et de la durée de votre traitement par APO-RAMIPRIL/HCTZ. Il peut commencer le traitement par une dose plus faible et l'ajuster lentement au besoin. Prenez APO-RAMIPRIL/HCTZ exactement de la manière prescrite par votre médecin.
- Vous pouvez prendre APO-RAMIPRIL/HCTZ avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide (environ un demi-verre). Ne PAS mâcher ni écraser les comprimés. Si APO-RAMIPRIL/HCTZ provoque des troubles digestifs, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.
- Il est recommandé de prendre votre dose quotidienne à peu près à la même heure chaque jour, le matin.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long de votre traitement et pourrait réduire votre dose, ou interrompre ou arrêter le traitement.

Posologie habituelle

La dose quotidienne habituelle est de 2,5 mg/12,5 mg de ramipril et d'hydrochlorothiazide. La dose quotidienne maximale d'APO-RAMIPRIL/HCTZ est de 10 mg/50 mg.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-

RAMIPRIL/HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée. Prenez plutôt la prochaine dose prévue. Ne doublez jamais votre dose.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-RAMIPRIL/HCTZ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez APO-RAMIPRIL/HCTZ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Difficulté à maintenir votre équilibre lorsque vous êtes debout
- Toux
- Malaises gastriques
- Constipation
- Rougeurs de la peau
- Écoulement nasal ou congestion nasale
- Bronchite (inflammation de la paroi des poumons)
- Enflure des ganglions lymphatiques
- Ulcères buccaux
- Douleur à la langue
- Troubles de l'attention
- Troubles du sommeil
- Troubles sexuels
- Impuissance
- Baisse de la libido
- Augmentation du volume des seins chez les hommes
- Altération de l'ouïe, du goût ou de l'odorat
- Perte de cheveux
- Douleur au dos
- Changements touchant les yeux (œil rose [conjonctivite], larmoiement plus faible, vision

jaune)

- Inflammation ou augmentation du volume des glandes salivaires
- Phénomène de Raynaud (épisodes de diminution du débit sanguin)

Si l'un de ces effets vous touche gravement, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent			
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère (pourrait survenir lorsque vous vous levez après avoir été assis ou couché), vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue	√		
Diminution ou augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques manqués ou de palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement		√	
Cancer de la peau autre que le mélanome : masse ou plaque de couleur anormale sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement. Les masses cancéreuses sont rouges ou roses et fermes, et se		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.			
Névralgie (douleur qui suit le nerf) : crises soudaines de douleur vive, intense et fulgurante		√	
Peu fréquent			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, effet sur les yeux, démangeaisons, fièvre, respiration sifflante, chute de la tension artérielle ou nausées et vomissements			√
Tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide)			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement, palpitations ou possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Accidents vasculaires cérébraux (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudain du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre ou difficulté à marcher et perte d'équilibre			√
Œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau) : douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements), difficulté à respirer, enflure du visage, des mains, des pieds, des parties génitales, de la langue et de la gorge, enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			√
Changements de comportement et d'humeur : dépression (humeur triste qui ne disparaît pas), nervosité, difficulté à dormir ou sommeil excessif, ou confusion			√
Bronchospasme (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec respiration			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sifflante ou toux			
Problèmes rénaux : augmentation ou diminution de la quantité d'urine évacuée, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue, fièvre, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention liquidienne), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses de sang ou changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine foncée, douleur ou enflure abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle		√	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : besoin fréquent d'uriner, soif et faim fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble ou fatigue	√		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	
Rare			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Diminution du nombre de plaquettes dans le sang : ecchymose (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		√	
Très rare			
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (réaction cutanée grave) : rougeur, ampoules ou desquamation sur de grandes zones de la peau			√
Fréquence inconnue			
Troubles oculaires : - Myopie : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire - Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur oculaire ou vision trouble			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements cardiaques irréguliers ou teint pâle		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
persistante dans le haut de l'abdomen qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides ou sensibilité de l'abdomen au toucher			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

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

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez APO-RAMIPRIL/HCTZ à l'abri de l'humidité dans son contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et non au-delà de la date indiquée sur le contenant.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-RAMIPRIL/HCTZ :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux

patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 28 avril 2022