

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAURO-RAMIPRIL

Capsules de ramipril

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

BP

Code de l'ATC : C09AA05

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date de révision:

11 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266581

Table des matières

MONOGRAPHIE DE PRODUIT	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
STABILITÉ ET CONSERVATION	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES.....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	39
TOXICOLOGIE.....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

PrAURI-RAMIPRIL
Capsules de ramipril

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules : 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	<ul style="list-style-type: none">• Capsule de 1,25 mg : Amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre hydrophobe, gélatine, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.• Capsule de 2,5 mg : Amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre hydrophobe, gélatine, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune, ponceau, dioxyde de titane.• Capsule de 5 mg/10 mg : Amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre hydrophobe, gélatine, lauryl sulfate de sodium, ponceau, patent blue V, dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi d'AURO-RAMIPRIL (ramipril) est indiqué dans les cas suivants :

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

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

AURO-RAMIPRIL peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients qui souffrent d'affections en présence desquelles ces médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de ramipril et d'agents antihypertensifs autres que les diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies.

- **Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde,** chez les patients dont l'état clinique

est stabilisé mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

On dispose en ce moment de peu de données sur le traitement des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave (NYHA, classe IV) à la suite d'un infarctus du myocarde (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension*).

- **Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires**
AURO-RAMIPRIL peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de > 55 ans qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné de ≥ 1 autre facteur de risque cardiovasculaire :
 - l'hypertension;
 - un taux élevé de cholestérol total;
 - un faible taux de cholestérol HDL;
 - le tabagisme, ou;
 - une micro albuminurie documentée.

Gériatrie (> 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis de mettre en lumière des différences entre la réaction au traitement chez les personnes âgées (> 65 ans) et chez les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, *voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.
- Chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique, ou d'œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA.
- Chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).
- Chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique (*voir MISES EN GARDE ET*

PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).

- Chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables.
- **Emploi concomitant de sacubitril/valsartan sous peine d'accroître le risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du sacubitril/valsartan et l'initiation du traitement par AURO-RAMIPRIL. Dans le cas d'un passage d'AURO-RAMIPRIL au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon d'AURO-RAMIPRIL et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan.**
- en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de
 - diabète sucré (de type 1 ou 2)
 - insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²)
 - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
 - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension

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

- en association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients souffrant de :
 - diabète avec lésion aux organes cibles
 - insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²)
 - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)

insuffisance cardiaque congestive avec hypotension;

- en concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactiques. De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérèse à lipoprotéines faible densité avec le sulfate de dextrane (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par AURO-RAMIPRIL le plus tôt possible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Populations particulières, Femmes enceintes).

Généralités

Toux

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

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

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

Vigilance du patient

AURO-RAMIPRIL peut diminuer la vigilance du patient et/ou sa capacité de réaction, particulièrement au début du traitement (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

Inhibition double du système rénine-angiotensine(SRA)

Il existe des preuves que la Co administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme AURO-RAMIPRIL, ou d'antagoniste des ARA avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'AURO-RAMIPRIL en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

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

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

Appareil cardiovasculaire

Sténose aortique

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

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de ramipril,

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

On recommande habituellement de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodique avant d'amorcer le traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut cependant soupeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par AURO-RAMIPRIL que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la TA et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la TA pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques*). Étant donnée la possibilité d'une chute de la TA chez ces patients, le traitement par AURO-RAMIPRIL doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d'AURO-RAMIPRIL. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

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

AURO-RAMIPRIL peut altérer la vigilance et/ou la réactivité du patient, surtout au tout début du traitement (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Aviser le patient d'en faire part à son médecin s'il éprouve

une sensation de tête légère, surtout durant les premiers jours de traitement par AURO-RAMIPRIL. De plus, il faut dire au patient d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie et les diurétiques d'épargne potassique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé un taux élevé de potassium sérique (> 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque de développement d'une hyperkaliémie pourraient inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré, et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à une augmentation du taux de potassium sérique (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Système sanguin

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables à ramipril. L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares. Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables peu courants du médicament* (< 1 %), Sang).

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit*).

Fonction hépatique / biliaire

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

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

du traitement par AURO-RAMIPRIL devrait être envisagé.

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

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

Système immunitaire

Œdème de Quincke, tête, cou ou extrémités

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

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

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

Un risque accru d'œdème de Quincke est possible lors de l'utilisation concomitante d'autres

médicaments qui peuvent causer l'œdème de Quincke.

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

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

Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan

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

Œdème de Quincke, intestin

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

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

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

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions

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

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

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

Réactions vasomotrices (nitritoïdes), Or

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

Considérations périopératoires

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA, incluant ramipril, ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré (de type 1 ou 2),

une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA, ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par AURO-RAMIPRIL sans tarder et, si cela est approprié, commencer un traitement de remplacement. Les patientes qui planifient de devenir enceintes doivent recevoir un traitement antihypertenseur de remplacement pour lequel le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi.

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

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possibles. En cas

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

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

Données chez l'animal

On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles. Les doses utilisées étaient : 10, 100 ou 1000 mg/kg chez les rates (2 500 fois la dose maximale chez l'humain), 0,4; 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (6,25 fois la dose maximale chez l'humain) et 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles (1 250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose maximale entraînait une diminution de l'apport alimentaire chez la mère qui a eu comme conséquence la diminution du poids à la naissance des petits et d'une diminution de poids en développement durant la période d'allaitement. Chez les lapines, il y a eu mortalité chez la mère (moyenne et haute dose) et réduction du poids corporel. Chez les macaques femelles, il y a eu mortalité chez la mère (moyenne et haute dose), vomissements et réduction du poids corporel.

Femmes qui allaitent

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Il convient d'envisager la surveillance périodique de la numération leucocytaire en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie. Une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients :

- qui présentent une insuffisance rénale ou;
- qui présentent une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une

- sclérodermie) ou;
- qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin est recommandée (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament- médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'AURO-RAMIPRIL, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Une étroite surveillance de la fonction rénale durant le traitement est jugée appropriée pour les patients ayant une insuffisance rénale.

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

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque;
- patients atteints d'une affection rénovasculaire (sténose artérielle rénale athéroscléreuse et dysplasie fibromusculaire); Chez les patients souffrant d'une sténose artérielle rénale athéroscléreuse interventriculaire unilatérale et ceux même avec une petite augmentation de la concentration sérique de créatinine peuvent indiquer une perte de la fonction rénale unilatérale.
- patients présentant une atteinte rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein;
- patients âgés.

Surveillance des concentrations d'électrolytes

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été les céphalées (15,1 %) ; les étourdissements (3,7 %) ; l'asthénie (3,7 %) ; les douleurs thoraciques (2,0 %) ; les nausées (1,8 %) ; l'œdème périphérique (1,8 %) ; la somnolence (1,7 %) ; l'impuissance (1,5

%) ; les éruptions cutanées (1,4 %) ; l'arthrite (1,1 %) ; la dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement en raison des effets indésirables chez 0,8 % des patients traités par ramipril. Environ 1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs réalisés en Amérique du Nord ont dû interrompre leur traitement en raison de la toux.

Les effets indésirables observés chez > 1 % des patients traités par le ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (étude AIRE) et pour lesquels on a pu établir un lien causal possible ou probable avec le médicament à l'essai ont été l'hypotension, l'augmentation de la toux, les étourdissements et les vertiges, les nausées et les vomissements, l'angine de poitrine, l'hypotension orthostatique, la syncope, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque grave ou résistante, l'infarctus du myocarde, les vomissements, les céphalées, des anomalies de la fonction rénale, des douleurs thoraciques anormales et la diarrhée. Il a fallu interrompre le traitement en raison des effets indésirables chez 36,7 % des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et qui recevaient le ramipril comparativement à 40,8 % des patients qui recevaient un placebo.

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Traitement de l'hypertension essentielle

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

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

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

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

Effet indésirable	Ramipril ($n = 1004$)	Placebo ($n = 982$)
Hypotension	10,7	4,7
Augmentation de la toux	7,6	3,7
Étourdissements, vertige	5,6	3,9
Nausées, vomissements	3,8	1,9

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %)

Sur le plan clinique, les effets indésirables survenus chez < 1 % des patients traités par ramipril lors d'essais cliniques comparatifs sont énumérés ci-dessous par système ou appareil :

Organisme entier : œdème de Quincke.

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

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

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

D'autres réactions de la peau et des muqueuses peuvent également survenir : érythrodermie/dermatite exfoliatrice, exacerbation du psoriasis, exanthème des papules lichénoïdes, exanthème des papules pemphigoïdes et énanthème, éruption maculopapuleuse, exanthème maculopapuleux, onycholyse, exanthème psoriasiforme, alopecie réversible et nécrolyse épidermique toxiques ou nocolises.

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

Sang : agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose).

Affections hépatobiliaires : atteinte hépatique, taux accru d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée dans des cas isolés (y compris une insuffisance hépatique aiguë), une détérioration de la fonction hépatique peut survenir. Dans des cas rares, les inhibiteurs de l'ECA, dont fait partie ramipril, ont été associés à un syndrome qui débute avec un ictère cholestatique, qui progresse en nécrose hépatique fulminante et qui mène (parfois) à la mort.

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

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

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

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

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

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

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

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

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

Appareil digestif : stomatite aphteuse

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
sacubitril/valsartan	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec sacubitril/valsartan est contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	L'emploi concomitant avec sacubitril/valsartan est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan du début du traitement par AUO-RAMIPRIL. Dans le cas d'un passage d'AURO-RAMIPRIL au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'AURO-RAMIPRIL et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan. (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i> , et <i>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</i>)
Acénocoumarol	EC	Dans le cadre d'un essai par administration répétée portant sur les	

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

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
			<i>également</i> « Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens »).
Alcool	C	Augmentation de la vasodilatation.	L'alcool peut accroître l'effet d'AURO-RAMIPRIL
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin	T	Probabilité accrue de réactions hématologiques.	
Antiacides	EC	Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, il a été établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité de ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.	
Antidiabétiques (p. ex., insuline et sulfonylurées)	EC	L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques.	Il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.
Traitement diurétique	EC	Chez les patients qui	On peut réduire au minimum les

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
concomitant		prennent concurrentement des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement.	risques d'hypotension après l'administration de la première dose d'AURO-RAMIPRIL soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par AURO-RAMIPRIL. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ d'AURO-RAMIPRIL et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique en concomitance avec ramipril.
Thérapie de désensibilisation		Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	Il est présumé que cet effet pourrait également se produire en relation avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Dans le cadre d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
		sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.	
Inhibiteurs de la DDP- IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par AURO-RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou <i>vice-versa</i> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC, C		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, y compris AURO-RAMIPRIL, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation d'AURO-RAMIPRIL en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir la section CONTRE-INDICATIONS). De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme AURO-RAMIPRIL, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
			[SRA])
Or	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.	
Héparine	T	Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible.	
Lithium	EC	On a observé une augmentation de la concentration sérique de lithium ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.
Inhibiteurs du mTOR p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus	C	On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« <i>mammalian target of rapamycin</i> » : cible mammalienne de la rapamycine).	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par AURO-RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou <i>vice-versa</i> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
Inhibiteurs de	T	On sait que les	Il faut user de prudence en

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
l'endopeptidase neutre (NEP)		inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	instaurant un traitement par AURO-RAMIPRIL chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou</i>).
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS augmente le risque d'atteinte rénale et peut causer une hausse du potassium sérique	Éviter dans la mesure du possible. Sinon, il est recommandé de surveiller de près la créatinine sérique, le potassium et le poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. Augmenter la dose au besoin ou cesser le traitement par les AINS.
Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés)	T	Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.	
Sel	T	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur.	
Vasopresseurs sympathomimétiques		Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertenseur de ramipril.	Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance.
Warfarine	EC	L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
		anticoagulant De cette dernière.	

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hypertension essentielle

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

Monothérapie

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

Chez certains patients traités 1 fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la TA juste avant l'administration du médicament afin de déterminer si la TA est maîtrisée de façon satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager l'administration de la même dose quotidienne totale, répartie en 2 prises égales, ou une augmentation de la dose. Si l'administration d'AURO-RAMIPRIL en monothérapie ne suffit pas à maîtriser la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique au traitement. Il se peut qu'il soit ensuite possible de diminuer la dose d'AURO-RAMIPRIL.

Traitement diurétique concomitant

Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ d'AURO-RAMIPRIL et elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique concomitant. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant

2 à 3 jours avant de commencer le traitement par AURO-RAMIPRIL afin de diminuer le risque d'hypotension (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg d'AURO-RAMIPRIL et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et jusqu'à ce que la TA soit stabilisée. La posologie d'AURO-RAMIPRIL doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure $< 40 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (créatinine sérique $> 2,5 \text{ mg/dL}$), on recommande de commencer le traitement par une dose de départ de 1,25 mg d'AURO-RAMIPRIL, 1 fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne une dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à $10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg d'AURO-RAMIPRIL.

Utilisation en présence d'insuffisance hépatique

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Il faut individualiser la posologie d'AURO-RAMIPRIL. Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'AURO-RAMIPRIL, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'AURO-RAMIPRIL ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour

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 AURO-RAMIPRIL (voir CONTRE-INDICATIONS).

Après avoir administré la première dose d'AURO-RAMIPRIL, on doit surveiller le patient pendant au moins 2 heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins 1 heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension*).

Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension*). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants :

- après l'administration de la première dose d'AURO-RAMIPRIL;
- après chaque première augmentation de la dose d'AURO-RAMIPRIL,
- après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou;

- après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association.

Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'AURO-RAMIPRIL.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le

traitement par une posologie de 1,25 mg d'AURO-RAMIPRIL, 1 fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'AURO-RAMIPRIL, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance.

Les données dont on dispose sur l'utilisation d'AURO-RAMIPRIL à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (*voir les sections* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Utilisation en présence d'insuffisance hépatique

Les données dont on dispose sur l'utilisation d'AURO-RAMIPRIL à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (*voir les sections* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire). La réponse au traitement par AURO-RAMIPRIL peut être amplifiée ou diminuée. Chez ces patients, le traitement doit donc être uniquement instauré sous surveillance médicale étroite. La dose quotidienne maximale permise dans de tels cas est de 2,5 mg.

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'AURO-RAMIPRIL, 1 fois par jour. Cette dose peut être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg d'AURO-RAMIPRIL par jour (*voir les sections* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Utilisation en présence d'insuffisance rénale et hépatique

Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'insuffisance hépatique, la réponse au traitement par AURO-RAMIPRIL peut être amplifiée ou

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

SURDOSAGE

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

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

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

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

Prise en charge

Les principales mesures de détoxication consistent notamment en un lavage gastrique et en l'administration d'agents adsorbants ou de sulfate de sodium (si possible dans les 30 minutes suivant l'ingestion). En présence d'une hypotension, on doit envisager l'administration d'un antagoniste α 1-adrénergique (p. ex., norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide), laquelle n'est généralement offerte que par quelques laboratoires de recherche, en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle, suivant un infarctus du myocarde aigüe chez les patients stables avec une insuffisance cardiaque cliniquement confirmée et pour la gestion des patients avec un risque accru des événements cardiaques.

Après administration orale, ramipril est rapidement hydrolysé en ramiprilate, son principal métabolite actif.

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

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

Pharmacodynamie

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

Dans des essais portant sur des doses uniques, on a observé que des doses de 5 à 20 mg de ramipril abaissaient la tension artérielle en 1 à 2 heures, les réductions maximales étant atteintes de 3 à 6 heures après l'administration du médicament. Aux doses recommandées, administrées 1 fois par jour, les effets antihypertenseurs ont persisté durant 24 heures.

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

Dans des essais comparant la même dose quotidienne de ramipril, administrée en une seule dose le matin ou fractionnée en 2 prises par jour, on a observé que les baisses de tension artérielle, mesurées le matin au moment où les concentrations sanguines sont minimales, étaient plus importantes chez les patients qui avaient reçu le médicament en doses fractionnées.

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

[§]ASC : aire sous la courbe

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et il atteint sa concentration plasmatique maximale en 1 heure. Le ramipril est absorbé dans une proportion de 50 % à 60 %, et la présence de nourriture dans le tube gastro-intestinal ne modifie pas cette donnée de façon significative, bien que la vitesse d'absorption du médicament soit diminuée.

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

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

considérablement prolongée à une dose de 2,5 mg (27 à 36 heures).

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Excrétion

Après l'administration orale du ramipril, environ 60 % de la molécule mère et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine et environ 40 % dans les fèces. La proportion du médicament récupérée dans les fèces peut être constituée des métabolites excrétés par voie biliaire et de la part du médicament qui n'a pas été absorbée. Moins de 2 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme de ramipril inchangé.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

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

Race

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 40 mL/min/1,73 m², on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température comprise entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité. Tenir hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules

Composition

AURO-RAMIPRIL capsules 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg contient le ramipril comme principe actif à des dosages de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg respectivement.

Les ingrédients non médicinaux concernant tous les dosages d'AURO-RAMIPRIL sont : La gélatine, la silice colloïdale anhydre hydrophobe, l'oxyde de fer jaune, le ponceau, l'amidon pré-gélatinisé, le "patent blue V", le lauryl sulfate de sodium et le dioxyde de titane.

Les capsules concernant tous les dosages d'AURO-RAMIPRIL sont composées de gélatine et de colorants spécifiques à chaque dosage (voir ci-dessous).

Composition des capsules d'AURO-RAMIPRIL

Dosage	Tête	Corps	Encre utilisée pour l'impression
1,25 mg	Gélatine, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire
2,5 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Oxyde de Fer Jaune (E172), Ponceau 4R (E124), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire

5 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Ponceau 4R (E124), Patent Blue V (E131), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire
10 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Ponceau 4R (E124), Patent Blue V (E131), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire

- AURO-RAMIPRIL (ramipril) 1,25 mg : Capsules jaunes/blanches de taille '4' avec inscription 'RP' sur la tête jaune et '1.25' sur le corps blanc à l'encre noire comestible, remplies de poudre blanche à sensiblement blanche.
- AURO-RAMIPRIL (ramipril) 2,5 mg : Capsules orange/blanche de taille '4' avec inscription 'RP' sur la tête orange et '2.5' sur le corps blanc à l'encre noire comestible, remplies de poudre blanche à sensiblement blanche.
- AURO-RAMIPRIL (ramipril) 5 mg : Capsules rouge/blanche de taille '4' avec inscription 'RP' sur la tête rouge et '5' sur le corps blanc à l'encre noire comestible, remplies de poudre blanche à sensiblement blanche.
- AURO-RAMIPRIL (ramipril) 10 mg : Capsules bleues / blanches de taille '4' avec inscription 'RP' sur la tête bleue et '10' sur le corps blanc à l'encre noire comestible, remplies de poudre blanche à sensiblement blanche.

Conditionnement

Les capsules d'AURO-RAMIPRIL de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg sont conditionnées en plaquettes thermoformées de 3 x 10, en flacons HDPE de 30, 100, 500 et 1000.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

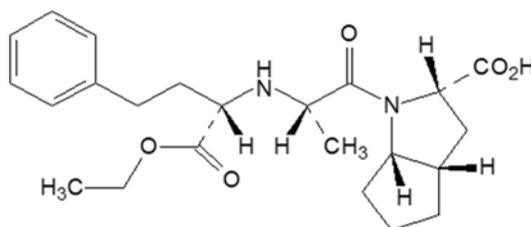
Nom propre : Ramipril

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

Formule moléculaire : C₂₃H₃₂N₂O₅

Masse moléculaire : 416,5 g/mol

Structure chimique :



Propriétés physico-chimiques

Description : Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche.

Solubilité : Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Données de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité orale comparative en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique, entre Ramipril capsules BP 5 mg (Test) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde et Altace® capsules 5 mg (Référence) de Sanofi - aventis Canada Inc. Canada sur 46 sujets humains adultes sains de sexe masculin, en condition de jeûne.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparatives

Ramipril (1 X 5 mg) A partir de données mesurées Non corrigées pour le dosage Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* Ramipril capsules 1 X 5 mg	Référence † Altace® capsules 1 X 5 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (h.ng/mL)	30,36 32,37 (40,5)	29,23 31,79 (48,1)	103,85	97,79-110,29
ASC _{0-∞} (h.ng/mL)	31,43 33,39 (39,56)	30,24 32,76 (47,08)	103,93	98,03 - 110,19
C _{max} (ng/mL)	28,64 30,30 (38,5)	24,83 27,07 (43,8)	115,31	105,50-126,03
T _{max} § (h)	0,50 (0,33-0,83)	0,67 (0,33-2,00)		
T _½ § (h)	2,12 (46,8)	1,94 (34,7)		

*AURO-RAMIPRIL capsules 5 mg est fabriqué par Aurobindo Pharma Ltd, Inde pour Auro Pharma Inc.

† ALTACE® capsules 5 mg (référence) fabriqué par Sanofi - aventis Canada Inc. au Canada ont été achetés au Canada

§ Exprimé en médiane (intervalle) et non en moyenne arithmétique (%CV)

§ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (%CV).

Données de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité orale comparative en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique, entre Ramipril capsules BP 10 mg (Test) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde et Altace® capsules 10 mg (Référence) de Sanofi

- aventis Canada Inc. Canada sur 42 sujets humains adultes sains de sexe masculin, en condition de jeûne.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparatives

Ramipril (1 X 10 mg) A partir de données mesurées Non corrigées pour le dosage Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* Ramipril capsules 1 X 10 mg	Référence † Altace® capsules 1 X 10 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	46,25 50,50 (46,7)	46,39 49,40 (34,4)	99,69	93,70-106,07
ASC_{0-∞} (h.ng/mL)	47,31 51,59 (46,2)	47,40 50,41 (33,9)	99,82	93,89-106,12
C_{max} (ng/mL)	50,66 55,95 (48,8)	49,55 54,00 (39,9)	102,25	91,52-114,24
T_{max} § (h)	0,50 (0,33- 2,00)	0,50 (0,33- 1,75)		
T_½ § (h)	2.07 (45.8)	2.05 (41.7)		

*AURO-RAMIPRIL capsules 10 mg est fabriqué par Aurobindo Pharma Ltd, Inde pour Auro Pharma Inc.

† ALTACE® capsules 10 mg (référence) fabriqué par Sanofi - aventis Canada Inc. au Canada ont été achetés au Canada

§ Exprimé en médiane (intervalle) et non en moyenne arithmétique (%CV)

§ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (%CV).

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

Les effets du ramipril ont été évalués chez des patients qui présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires, mais qui n'étaient pas atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche ni d'insuffisance cardiaque. L'étude HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*) a porté sur 9 297 patients âgés de > 55 ans ayant des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète sucré accompagné d'au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire :

- hypertension ;
- taux élevé de cholestérol total ;
- faible taux de cholestérol HDL ;

- tabagisme ou ;
- microalbuminurie documentée.

Ont été exclus de l'étude les patients :

- atteints d'insuffisance cardiaque ;
- présentant une faible fraction d'éjection (< 0,40) ;
- prenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou de la vitamine E ;
- souffrant d'hypertension non maîtrisée ou de néphropathie franche, ou ;
- ayant subi un infarctus du myocarde (IM) ou un accident vasculaire cérébral au cours des 4 semaines ayant précédé le début de l'étude.

Après avoir été randomisés, les patients ont reçu, pendant 5 ans en moyenne, 10 mg de ramipril ou un placebo d'aspect identique, 1 fois par jour.

Étant donné les résultats positifs, un comité de surveillance indépendant a mis fin prématurément à l'étude. Le principal paramètre d'évaluation, paramètre combinant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, a été atteint chez un total de 651 patients traités par le ramipril (14 %), contre 826 patients pour le placebo (17,8 %), risque relatif : 0,78; $p < 0,001$. Lorsqu'ils sont analysés séparément, les taux pour chacun des éléments du paramètre combiné chez les patients recevant le ramipril et le placebo ont été respectivement les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, 6,1 % contre 8,1 % (RR : 0,74; $p < 0,001$); infarctus du myocarde, 9,9 % contre 12,3 % (RR : 0,80; $p < 0,001$); et accidents vasculaires cérébraux, 3,4 % contre 4,9 % (RR : 0,68; $p < 0,001$).

L'abandon définitif du traitement s'est produit chez 28,9 % des patients recevant le ramipril et chez 27,3 % des patients recevant le placebo. Les raisons de l'abandon du traitement, dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo, ont été la toux (ramipril : 7,3 %; placebo : 1,8 %), l'hypotension et les étourdissements (ramipril : 1,9 %; placebo : 1,5 %) et l'œdème (ramipril : 0,4 %; placebo : 0,2 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Tableau 5 : Mode d'action

Étude	Espèce	Nbre par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Inhibition de l'effet hypertenseur de l'angiotensine I après l'administration orale de ramipril	Rat	$n = 6$	orale	0,1	On a observé une inhibition proportionnelle à la dose qui a duré plus de 6 heures.
				0,3	
				1,0	
	Chien	$n = 3$	orale	mg/kg	

Effet du prétraitement par le ramipril sur les changements de la TA induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II et de sympathomimétiques	Rat	n = 5 ou n = 6	orale	1,0 mg/kg	Les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte sont inhibés, alors que les effets de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe ne sont pas altérés par le ramipril
Effet du ramipril sur des chiens présentant un déficit sodique (provoqué par l'administration de furosémide)	Chien	n = 6	orale	10 mg/kg	L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le ramipril est accrue par le furosémide; le ramipril n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque
Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA par le ramipril	Poumon de lapin		<i>in vitro</i>		IC50 = 26 ± 8 nmol/L
Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance du système vasculaire rénal et la tension artérielle	Rat	n = 5	intra-artérielle	0,1 mg/kg	Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance du système vasculaire rénal plus importante que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; le captopril a entraîné une diminution de la TA générale, mais pas le ramipril.

Tableau 6 : Effets sur la tension artérielle

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

Tableau 7 : Pharmacocinétique et biodisponibilité

Paramètre de l'étude (après administration orale de ramipril)	Résultats		
	Rat (2 mg/kg)	Chien (2 mg/kg)	Humain (10 mg)
Absorption gastro-intestinale de ramipril marqué au C14	56 %	43 %	56 %
Concentrations sanguines maximales de radioactivité	0,5 h	0,5 à 1 h	0,3 h
t _{1/2} plasmatique de radioactivité	0,6 h	1,0 et 3,8 h (diphase)	0,5 et 2,9 h (diphase)

Distribution de la radioactivité	Forte concentration dans le foie, les reins et surtout les poumons. Concentration totale pour le fœtus : 0,05 % dans le lait maternel : 0,25%	-	-
Liaison aux protéines sériques (plage de concentrations de 0,01 à 10 mcg/mL)	ramipril : - ramiprilate : 41 %	ramipril : 72 % ramiprilate : 47 %	ramipril : 73 % ramiprilate : 56 %
Métabolisme	Ramipril métabolisé en ramiprilate	Ramipril métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactives	
Excrétion de la radioactivité	urine : 26 % fèces : 71 % t½ (les 2) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	urine : 15 % t½ : 9,3 h fèces : 79 % t½ : 8 h	urine : 56 % t½ : 7,2 et 127 h fèces : 40 % t½ : 11 et 110 h

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Tableau 8 : Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	LD50
Orale	Souris	Mâle	10 933 mg/kg
		Femelle	10 048 mg/kg
	Rat	Mâle	> 10 000 mg/kg
		Femelle	> 10 000 mg/kg
	Chien	Mâle	> 1 000 mg/kg
Intraveineuse	Souris	Mâle	1 194 mg/kg
		Femelle	1 158 mg/kg
	Rat	Mâle	688 mg/kg
		Femelle	609 mg/kg

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

Tableau 9 : Toxicité chronique

Espèce	Durée du traitement	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Souris	28 jours 90 jours	2 M, 2 F 3 M, 3 F	Orale	1000	Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du

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

Espèce	Durée du traitement	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					gastrique.
Rat	3 mois	10 M 10 F	Orale	500, 1/3 solution de Ringer à boire	Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux.
Rat	6 mois	10 et 20 M 10 et 20 F	Orale	0,1, 0,25, 3,2, 40, 500	Toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. De ≥ 40 mg/kg/jour : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN). Atrophie du tube contourné distal, formation de coussinets fibro-musculaires de nature non évolutive dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac.
Rat	6 mois	20 M 20 F	Orale	3,2, 40, 500, 1/3 solution de Ringer à boire	Toutes les doses : formation de coussinets fibro-musculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse du fond de l'estomac.
Rat	18 mois	20 et 25 M 20 et 25 F	Orale	0,25, 3,2 40, 500	De ≥ 32 mg/kg/jour : coussinets fibro- musculaires dans la muqueuse du fond de l'estomac, atrophie localisée du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. De ≥ 40 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, présence de cellules de l'épithélium urinaires, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des surrénales.

Espèce	Durée du traitement	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Chien	30 jours	2 M, 2 F	Orale	3,2, 32	Aucun signe de pathologie.
Chien	3 mois	3 et 4 M 3 et 4 F	Orale	3,2, 32, 320	320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	6 mois	6 M, 6 F	Orale	3,2, 32, 320	32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	12 mois	6 M, 6 F	Orale	2,5, 25, 250	Toutes doses : diminution du poids corporel. De ≥ 25 mg/kg/jour : anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation des dépôts d'hémossidérine dans le foie et la rate, hyperplasie juxtaglomérulaire. 250 mg/kg/jour : augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique.
Singe	6 mois	4 et 5 M 4 et 5 F	Orale	0,5, 16, 500	De ≥ 16 mg/kg/jour : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie juxtaglomérulaire et diminution du poids corporel. 500 mg/kg/jour : diarrhée, anémie, élévation de la créatinine sérique, présence de quelques

Espèce	Durée du traitement	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					cylindres, leucocytes et cellules épithéliales urinaires.
Singe	6 mois	5 M 5 F	Orale	2, 8	Aucun signe de pathologie.

Tableau 10 : Reproduction et tératologie

Espèce	Nbre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat (Wistar)	32 M 32 F	5, 50, 500	M : 60 jours avant l'accouplement F : du 14e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation	De ≥ 50 mg/kg/jour : élargissement du bassinet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinet du rein chez les nouveau-nés. 500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20 F	10, 100, 1000	Du 7e au 17e jour de la gestation	1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sous-occipital chez 1 petit; difformité de l'omoplate droite chez 1 petit. Aucun effet tératogène.
Rat (Wistar)	20 et 30 F	0,32, 1,25, 5, 10, 100, 1000	Du 17e jour de la gestation jusqu'au 21e jour de la lactation	De ≥ 100 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21e jour, élargissement du bassinet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague-Dawley)	20 F	100	Du 17e jour de la gestation jusqu'au 21e jour de la	Chez les petits : élargissement du bassinet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.

Espèce	Nbre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
			lactation	
Lapin (himalayen)	15 F	0,4, 1, 2,5	Du 6e au 18e jour de la gestation	0,4 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus. 1 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux. Un fœtus mort avec possibilité d'hydrocéphalie. 2,5 mg/kg/jour : mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux, hernie diaphragmatique chez 1 fœtus, aplasie de la première cervicale et aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire de côtes chez 1 fœtus.
Macaque (cynomolgus)	4 et 13 F	5, 50, 500	Du 20e au 25e jour de la gestation	Toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. 5 mg/kg/jour : 2 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 50 mg/kg/jour : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. 500 mg/kg/jour : mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 pertes de poids, 4 vomissements, 4 diarrhées.

Pouvoir mutagène

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

Pouvoir carcinogène

Il n'y a eu aucun signe d'effet carcinogène lorsque le ramipril a été administré durant 104 semaines

à des souris NMRI à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et à des rats Wistar à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

REFERENCES

^{Pr}ALTACE® (Capsules, 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, et 15 mg), Numéro de contrôle de la

présentation : 239641, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. 8 janvier 2021

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr AURO-RAMIPRIL
Capsules de ramipril,

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Tension artérielle élevée (hypertension)

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

Après une crise cardiaque récente

AURO-RAMIPRIL réduit l'effort que doit fournir votre cœur pour pomper le sang, afin de compenser la perte de puissance que votre cœur peut avoir subi à cause de la crise cardiaque. Il a été démontré qu'AURO-RAMIPRIL améliore le taux de survie et réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients dont l'état clinique est stabilisé et qui se rétablissent d'une crise cardiaque récente.

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

Votre médecin vous a prescrit AURO-RAMIPRIL parce que :

- vous avez une coronaropathie (vous souffrez de douleurs thoraciques ou d'angine, ou vous avez subi une crise cardiaque par le passé);
- vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous avez une maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation sanguine);
- vous souffrez de diabète et présentez au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, un taux élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, le tabagisme ou une microalbuminurie documentée (quantité minimale d'une protéine du sang [albumine] décelée dans votre urine).

AURO-RAMIPRIL peut réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou de décès causé par une maladie du cœur chez certains patients qui ont un problème cardiaque ou une mauvaise circulation sanguine.

Adopter un mode de vie sain

Maîtrise constante de la tension artérielle

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

Faites régulièrement de l'exercice. Vous pourrez maîtriser votre poids plus facilement, vous aurez plus d'énergie, et c'est aussi une bonne façon de gérer le stress. Si vous ne faites pas régulièrement de l'exercice, assurez-vous de discuter d'un programme de conditionnement physique avec votre médecin. N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, qui ne cause pas de symptôme. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez, des complications graves de la maladie peuvent survenir. Vous devez donc continuer à prendre votre médicament régulièrement, comme votre médecin vous l'a prescrit.

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

- **Alcool** : éviter les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut causer un effet négatif sur la tension artérielle et augmenter les risques d'étourdissements et d'évanouissement.
- **Alimentation** : De façon générale, évitez les aliments gras et ceux à teneur élevée en sel ou en cholestérol.
- **Tabac** : Arrêtez de fumer.

Effets de ce médicament :

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

AURO-RAMIPRIL ouvre les vaisseaux sanguins pour réduire la pression artérielle, tout comme un tuyau d'arrosage qui réduit le débit de l'eau.

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AURO-RAMIPRIL si :

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

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

Ingrédient actif :

Ramipril

Ingrédients non médicinaux importants :

Capsules d'AURO-RAMIPRIL contient de l'amidon pré-gélatinisé, de la silice colloïdale hydrophobe anhydre.

Dosage	Tête	Corps	Encre utilisée pour l'impression
1,25 mg	Gélatine, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire
2,5 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Oxyde de Fer Jaune (E172), Ponceau 4R (E124), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire
5 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Ponceau 4R (E124), Patent Blue V (E131), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire
10 mg	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Ponceau 4R (E124), Patent Blue V (E131), Dioxyde de Titane (E171).	Gélatine, Lauryl Sulfate de Sodium, Dioxyde de Titane (E171)	Encre noire

Formes posologiques :

Capsules (capsules de gélatine dure) : 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

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

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien

AVANT d'utiliser AURO-RAMIPRIL si :

- vous êtes allergique à un médicament utilisé pour faire baisser la tension artérielle, quel qu'il soit;
- vous avez récemment reçu un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe ou vous envisagez d'en recevoir un;
- vous avez une sténose d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous faites du diabète;
- vous avez une maladie du foie. Votre médecin devrait effectuer des tests sanguins pour mesurer votre foie avant de commencer le traitement d'AURO-RAMIPRIL et occasionnellement durant votre traitement.
- vous avez une maladie du rein. Votre médecin devait effectuer des tests sanguins pour mesurer votre fonction rénale et votre niveau de potassium dans le sang.
- vous avez le phénomène de Raynaud qui est une maladie causée par une mauvaise circulation du sang dans les extrémités (les doigts et les orteils). La prise du médicament pourrait déclencher ou aggraver cette maladie.
- vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang);
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements, des épisodes de diarrhée importantes ou transpirez excessivement;
- vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques, un diurétique d'épargne potassique (« médicament qui élimine l'eau ») ou d'autres produits médicinaux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation d'AURO-RAMIPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée;
- vous suivez un régime pauvre en sel;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène comme RASILEZ^{MD}, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec AURO-RAMIPRIL n'est pas recommandée;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicinal qui se termine par « -**SARTAN** ». L'association avec AURO-RAMIPRIL n'est pas recommandée.
- vous prenez des médicaments tels que :
 - o temsirolimus et évérolimus (utilisés pour traiter le cancer)
 - o sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
 - o la sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisé pour traiter le diabète de type II)
 - o un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

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

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

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

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Tous les médicaments, y compris celui-ci, peuvent interagir avec d'autres médicaments. Dites à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AURO-RAMIPRIL :

- Les agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments potassiques ou les diurétiques d'épargne potassique (« médicaments qui éliminent l'eau ») ou d'autres produits médicinaux pouvant accroître le taux de potassium. L'utilisation d'AURO-RAMIPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée;
- L'alcool;
- L'allopurinol, utilisé pour traiter la goutte;
- Médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, tels que les gliptines (par ex. sitagliptine).
- Le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Or injectable, utilisé dans le traitement la polyarthrite rhumatoïde.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, par exemple l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- Les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (« médicaments qui éliminent l'eau »), les produits

contenant de l'aliskirène (p. ex., le RASILEZ^{MD}) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

- Nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique).
- Acide acétylsalicylique (aspirine).
- Héparine, utilisée pour prévenir ou traiter les caillots de sang.
- Immunosuppresseurs, utilisés pour réduire la tendance de l'organisme de rejeter un organe transplanté.
- Corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ou d'autres affections.
- Procainamide, utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers.
- Médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer.
- Inhibiteurs du mTOR utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté (p. ex., sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer (p. ex., temsirolimus, évérolimus).
- Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle chez l'adulte :

Traitement de l'hypertension : La dose de départ recommandée d'AURO-RAMIPRIL est de 2,5 mg, 1 fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Après une crise cardiaque récente : La dose de départ recommandée d'AURO-RAMIPRIL est de 2,5 mg, 2 fois par jour, le matin et le soir, chez les patients qui présentent des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (difficulté du cœur à pomper le sang en quantité suffisante vers les autres organes). Le traitement doit alors être entrepris sous étroite surveillance médicale.

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

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'AURO-RAMIPRIL, 1 fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'AURO-RAMIPRIL, communiquez immédiatement avec votre médecin,

votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

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

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressent lors de prise d'AURO-RAMIPRIL, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité. Ne l'utilisez pas au-delà de la date de péremption inscrite sur le carton, les plaquettes alvéolées ou le flacon.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page Web sur la déclaration d'effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Santé Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous désirez obtenir plus de renseignements sur AURO-RAMIPRIL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>), ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été préparé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 11 janvier 2023