

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS POUR LE PATIENT

P^rTARO-RAMIPRIL HCTZ

Comprimés de ramipril/hydrochlorothiazide

Comprimés, 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide, Oral

Comprimés, 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide, Oral

Comprimés, 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide, Oral

Comprimés, 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide, Oral

Comprimés, 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide, Oral

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

Sun Pharma Canada Inc.

126 East Drive

Brampton, ON

L6T 1C1

N° de contrôle de la présentation: 276408

Date d'approbation initiale:

25 novembre 2015

Date de révision:

05 octobre 2023

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique	02/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	10/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ MISES EN GARDE GRAVES ET PRÉCAUTIONS	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Gestion	7
4.5 Dose oubliée	7
5. SURDOSAGE	7
6. FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitements	19
7.1.3 Pédiatrie	19
7.1.4 Gériatrie	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables des essais cliniques.....	19
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	20
8.4 Résultats anormaux des analyses hématologiques et de chimie Clinique.....	21

8.5 Effets indésirables après commercialisation	21
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.3 Interactions médicament-comportement	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliment	32
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	32
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire	32
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1 Mécanisme d'action	32
10.2 Pharmacodynamique	32
10.3 Pharmacocinétique	33
11. STOCKAGE ET STABILITÉ	36
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14. ESSAIS CLINIQUES	39
14.1 Essais cliniques par indication	39
14.3 Études comparatives de biodisponibilité.....	46
15. MICROBIOLOGIE	47
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	47
17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI	51
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS	52

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

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

TARO-RAMIPRIL HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial (voir 4. [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients chez qui le ramipril et le diurétique sont initiés simultanément peuvent développer une hypotension symptomatique.

Les patients doivent être titrés sur des médicaments individuels. Si la combinaison fixe représente la dose et la fréquence d'administration déterminées par cette titration, l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ peut être plus pratique dans la gestion des patients. Si pendant le traitement d'entretien un ajustement posologique est nécessaire, il est conseillé d'utiliser les médicaments individuels.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ n'est pas indiquée dans cette population de patients.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : L'expérience clinique avec l'association ramipril/hydrochlorothiazide chez les personnes âgées (> 65 ans) est limitée (voir [7.1.4 Gériatrie](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteur de l'ECA), à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à tout ingrédient de la formulation ou composant du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section 6. [Formes posologiques, composition et emballage](#) de la monographie de produit.
- Patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Angio-œdème](#)) Femmes enceintes et allaitantes ([MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement](#))
- Patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale hémodynamiquement pertinente, ou unilatérale dans un seul rein (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale](#))
- Patients présentant des états d'hypotension ou des états hémodynamiquement instables
- **Utilisation concomitante avec le sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. Ne pas amorcer TARO-RAMIPRIL HCTZ avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas d'un passage de TARO-RAMIPRIL HCTZ au sacubitril/valsartan, ne commencez pas le sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ.**

- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant:
 - diabète sucré (type 1 ou type 2)
 - insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²)
 - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
 - insuffisance cardiaque congestive qui sont hypotendus
 - (voir 7.[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#) et rénal, et 9.[INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#))
 - Association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients présentant:
 - diabète avec atteinte des organes cibles
 - insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 mL/min/1,73 m²),
 - hyperkaliémie (> 5mMol/L) ou
 - insuffisance cardiaque congestive qui sont hypotendus
- (voir 7.[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#) et 9.[INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#))
- Association avec des traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement car une telle utilisation peut entraîner des réactions anaphylactoïdes. Ces traitements extracorporels comprennent la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à haut flux (p. ex. polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran (voir 7.[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).
 - Patients souffrant d'anurie
 - Patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²)
 - Patients en dialyse
 - Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère
 - Patients présentant des troubles électrolytiques cliniquement pertinents (par exemple, hypokaliémie, hyponatrémie ou hypercalcémie)

3. ENCADRÉ MISES EN GARDE GRAVES ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des blessures ou même la mort du fœtus en développement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsqu'une grossesse est détectée, TARO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) doit être interrompu dès que possible (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée.
- TARO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas destiné au traitement initial.

- La dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être déterminée par le titrage des composants individuels.
- Une attention particulière pour les patients dialysés.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois que le patient a été titré avec succès avec les composants individuels décrits ci-dessous, TARO-RAMIPRIL HCTZ peut être remplacé si la dose titrée et le schéma posologique peuvent être atteints par l'association fixe (voir 1. [INDICATIONS](#) et 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Posologie habituelle: 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 1 comprimé de TARO-RAMIPRIL HCTZ 2,5/12,5) par jour. En règle générale, il est recommandé d'administrer la dose quotidienne le matin en une seule prise.

En raison du risque d'œdème de Quincke lorsqu'il est utilisé en concomitance avec le sacubitril/valsartan, TARO-RAMIPRIL HCTZ ne doit pas être commencé avant 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)).

La titration sera basée sur le jugement du médecin en fonction de la gravité de l'hypertension et d'autres facteurs de risque associés.

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

Posologie chez les patients âgés

Les doses initiales doivent être plus faibles et l'ajustement posologique ultérieur doit être plus graduel en raison du risque accru d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 à 60 ml/min/1,73 m²): Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, le traitement est initié par ramipril seul à la dose quotidienne de 1,25 mg. Après avoir augmenté progressivement la dose de ramipril, le médicament avec la préparation combinée est démarré à une dose quotidienne de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Dose quotidienne maximale autorisée: 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide. TARO-RAMIPRIL HCTZ 10 mg/12,5 mg et TARO-RAMIPRIL HCTZ 10 mg/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisés chez ces patients.

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

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère ou modérée: Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite et la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. TARO-RAMIPRIL HCTZ 5 mg/12,5 mg, 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg NE DOIT PAS être utilisé chez ces patients.

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

Posologie chez les patients prétraités par des diurétiques

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

4.4 Administration

Les comprimés TARO-RAMIPRIL HCTZ doivent être avalés avec des quantités suffisantes de liquide (environ $\frac{1}{2}$ verre). Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

En règle générale, il est recommandé d'administrer la dose quotidienne le matin en une seule prise. Aucun effet alimentaire important n'est attendu avec l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez au programme de dosage régulier. Ne doublez pas les doses.

5. SURDOSAGE

Un surdosage peut provoquer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (avec une hypotension marquée, des troubles électrolytiques, des arythmies cardiaques, une altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma et des convulsions cérébrales), une bradycardie, une insuffisance rénale, des parésies et un iléus paralytique.

Chez les patients présentant une obstruction de l'écoulement urinaire (par exemple en raison d'une hyperplasie de la prostate), une diurèse soudaine peut induire une rétention urinaire aiguë avec une distension excessive de la vessie.

Traitement

Le traitement est symptomatique et de soutien. Une détoxification primaire par, par exemple, l'administration d'adsorbants peut être envisagée. En cas d'hypotension, l'administration d'agonistes $\alpha 1$ -adrénergiques (par exemple, norépinéphrine, dopamine) ou l'angiotensine II (angiotensinamide), doit être envisagée en plus de la substitution du volume et du sel.

En essayant d'éliminer le ramipril, ou ramipriEnfin, il y a peu/pas d'expérience disponible concernant l'efficacité de la diurèse forcée, la modification du pH de l'urine, l'hémodilution ou la dialyse. Si la dialyse ou l'hémodilution est néanmoins envisagée, tenez compte des risques de réactions anaphylactoïdes avec une membrane à haut flux (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant l'exposition de la membrane).

L'élimination des diurétiques thiazidiques par dialyse est négligeable.

En cas de suspicion de surdosage médicamenteux, contactez immédiatement votre centre antipoison régional.

6. FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients actifs

Ramipril, Hydrochlorothiazide

Tableau 1: Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ Force/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide	Hypromellose, Cellulose microcristalline, Amidon pré-gélatinisé, Fumarate de stéaryle sodique
Orale	Comprimé, 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide	Hypromellose, Oxyde de fer rouge, Cellulose microcristalline, Amidon pré-gélatinisé, Fumarate de stéaryle sodique
Orale	Comprimé, 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide	Hypromellose, Cellulose microcristalline, Amidon pré-gélatinisé, Fumarate de stéaryle sodique
Orale	Comprimé, 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide	Hypromellose, Oxyde de fer rouge, Oxyde de fer jaune, Cellulose microcristalline, Amidon pré-gélatinisé, Fumarate de stéaryle sodique
Orale	Comprimé, 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide	Hypromellose, Oxyde de fer rouge, Cellulose microcristalline, Amidon pré-gélatinisé, Fumarate de stéaryle sodique

Tableau 2: Description des comprimés

TARO-RAMIPRIL HCTZ	Description
TARO-RAMIPRIL HCTZ 2.5/12.5 (2.5 mg ramipril/12.5 mg hydrochlorothiazide)	Comprimés oblongs blancs à blanc cassé portant les inscriptions « R » et « 21 » de chaque côté de la ligne de cassure sur une face, et une ligne de cassure sur l'autre.
TARO-RAMIPRIL HCTZ 5/12.5 (5 mg ramipril/12.5 mg hydrochlorothiazide)	Comprimés oblongs de couleur rose à rouge tacheté portant les inscriptions « R » et « 23 » de chaque côté de la ligne de cassure sur une face, et une ligne de cassure sur l'autre.
TARO-RAMIPRIL HCTZ 5/25 (5 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide)	Comprimés oblongs blancs à blanc cassé portant les inscriptions « R » et « 22 » de chaque côté de la ligne de cassure sur une face, et une ligne de cassure sur l'autre.
TARO-RAMIPRIL HCTZ 10/12.5 (10 mg ramipril/12.5 mg hydrochlorothiazide)	Comprimés oblongs de couleur orange tacheté portant les inscriptions « R » et « 24 » de chaque côté de la ligne de cassure sur une face, et une ligne de cassure sur l'autre.
TARO-RAMIPRIL HCTZ 10/25 (10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide)	Comprimés oblongs de couleur rose à rouge tacheté portant les inscriptions « R » et « 25 » de

	chaque côté de la ligne de cassure sur une face, et une ligne de cassure sur l'autre.
--	---

Les comprimés d'association TARO-RAMIPRIL HCTZ sont présentés suivants:

Dosés	Conditionnement
2.5 mg/12.5 mg	PEHD flacons de 100's
5 mg/12.5 mg	PEHD flacons de 100's
5 mg/25 mg	PEHD flacons de 100's
10 mg/12.5 mg	PEHD flacons de 100's
10 mg/25 mg	PEHD flacons de 100's

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3. ENCADRÉ MISES EN GARDE GRAVES ET PRÉCAUTIONS](#)

Général

La toux

Une toux sèche et persistante, qui ne disparaît généralement qu'après sevrage ou diminution de la dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ, a été rapportée. Ceci est probablement lié au ramipril, le composant inhibiteur de l'ECA du ramipril/hydrochlorothiazide. Une telle possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux ([voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#)).

Double blocage du système rénine-angiotensine (RAS)

Il existe des preuves que la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, tels que le composant ramipril dans ramipril/hydrochlorothiazide, ou d'ARA avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients ([voir 2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

De plus, la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant ramipril du TARO-RAMIPRIL HCTZ, avec d'autres agents bloquant le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie ([voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cancérogénicité et mutagénicité

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (NMSC) [carcinome basocellulaire (BCC) et carcinome épidermoïde (SCC) de la peau] après traitement par hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque peut être plus élevé avec l'augmentation de l'utilisation cumulative. La certitude des preuves a été évaluée par Santé Canada (voir [8.5 Effets indésirables après commercialization](#)). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide peut être un mécanisme possible du NMSC (voir 16. [TOXICOLOGIE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide](#)).

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de NMSC. Il faut leur conseiller de vérifier régulièrement leur peau pour détecter de nouvelles lésions ainsi que des modifications des lésions existantes et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Les patients doivent également être informés de limiter l'exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipements de bronzage en salle et d'utiliser une protection adéquate (par exemple, un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés au soleil, ou la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

Des alternatives à l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagées pour les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de NMSC (p. ex., peau de couleur claire, antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.) (voir [8.5 Effets indésirables après commercialization](#)).

Cardiovasculaire

Sténose aortique

Il est à craindre, pour des raisons théoriques, que les patients présentant une sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lorsqu'ils sont traités avec des vasodilatateurs, car ils ne développent pas autant de réduction de la postcharge.

Hypotension

Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose ou lorsque la dose a été augmentée. Elle est plus susceptible de survenir chez les patients présentant une déplétion volémique par un traitement diurétique, une restriction alimentaire en sel, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou dans d'autres situations dans lesquelles une activation significative du SRA est à prévoir, comme chez les patients atteints de l'hypertension maligne, chez les patients présentant un obstacle à l'écoulement du ventricule gauche d'importance hémodynamique (p. ex., sténose de la valve aortique) ou chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale d'importance hémodynamique. Tous les patients doivent être avertis qu'une transpiration excessive et une déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la pression artérielle en raison de la réduction du volume de liquide. D'autres causes de déplétion volémique telles que les vomissements ou la diarrhée peuvent également entraîner une chute de la pression artérielle; il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin.

En règle générale, il est recommandé de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodée avant d'initier le traitement (chez les patients insuffisants cardiaques, cependant, une telle

action corrective doit être soigneusement mise en balance avec le risque de surcharge volémique). Lorsque ces conditions sont devenues cliniquement pertinentes, le traitement par ramipril ne doit être instauré ou poursuivi que si des mesures appropriées sont prises simultanément pour éviter une chute excessive de la pression artérielle et une détérioration de la fonction rénale.

Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, une chute excessive de la pression artérielle (TA) pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (En raison de la baisse potentielle de la TA chez ces patients, le traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être instauré sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois que la dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ est augmentée. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, avec ou sans insuffisance rénale associée, le traitement par inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réponse hypotensive transitoire peut ne pas être une contre-indication à d'autres doses qui peuvent généralement être administrées sans difficulté une fois que la TA a augmenté après une expansion volémique chez les patients hypertendus. Cependant, des doses plus faibles de TARO-RAMIPRIL HCTZ doivent être envisagées. Chez les patients recevant un traitement après un infarctus aigu du myocarde, l'arrêt de l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être envisagé (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation, cardiovasculaires](#)).

L'association TARO-RAMIPRIL HCTZ peut diminuer l'état de vigilance et/ou de réactivité du patient, en particulier au début du traitement. Les patients doivent être avertis de signaler des étourdissements, en particulier pendant les premiers jours du traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ. En cas de syncope réelle, les patients doivent être informés d'arrêter le médicament et de consulter leur médecin.

Conduire un véhicule ou effectuer d'autres tâches dangereuses

Certains effets indésirables (par exemple, certains symptômes d'une diminution de la pression artérielle tels que vertiges, vertiges, syncope) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir et, par conséquent, constituent un risque dans des situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, conduire un véhicule ou une machine).

Hématologique

Neutropénie/Agranulocytose

L'agranulocytose et la dépression médullaire ont été causées par les inhibiteurs de l'ECA. Plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie ont été signalés dans lesquels une relation causale avec le ramipril ne peut être exclue (voir [8.5 Effets indésirables après commercialisation](#)).

L'expérience actuelle avec le médicament montre que l'incidence est rare.

Les réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez

les patients présentant une insuffisance rénale et chez ceux présentant une maladie du collagène concomitante (par exemple, lupus érythémateux ou sclérodermie) ou chez ceux traités par d'autres médicaments pouvant entraîner des modifications de l'image sanguine. Une surveillance périodique du nombre de globules blancs doit être envisagée (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance hématologique](#)).

Les patients doivent être informés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (par exemple, mal de gorge, fièvre) car cela peut être un signe de neutropénie (voir [8.5 Effets indésirables après commercialization](#)).

Hépatique/biliaire

Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), des élévations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues pendant le traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes (voir [8.5 Effets indésirables après commercialization](#)). Dans la plupart des cas, les changements ont été inversés à l'arrêt du médicament. Si le patient recevant TARO-RAMIPRIL HCTZ présente des symptômes inexplicables, en particulier au cours des premières semaines ou premiers mois de traitement, il est recommandé d'effectuer un ensemble complet de tests de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. L'arrêt de l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être envisagé le cas échéant.

Rarement, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à un syndrome qui commence par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter l'inhibiteur de l'ECA et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes pouvant être liés à un dysfonctionnement hépatique. Cela inclurait des "symptômes de type viral" au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement (tels que fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruption cutanée ou adénopathie qui sont des indicateurs possibles de réactions d'hypersensibilité), ou si des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements, une perte de l'appétit, la jaunisse, des démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicable surviennent pendant le traitement (voir [8.5 Effets indésirables après commercialization](#)).

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie hépatique progressive, car des altérations mineures de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent précipiter un coma hépatique. TARO-RAMIPRIL HCTZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il n'y a pas d'études adéquates chez les patients atteints de cirrhose et/ou de dysfonctionnement hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la réponse au traitement par ramipril peut être augmentée ou réduite. De plus, chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère avec œdème et ascite, le SRA peut être significativement activé. TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, des tests de la fonction hépatique de base doivent être obtenus avant l'administration du médicament et une surveillance étroite de la réponse et des effets métaboliques doit être appliquée (voir 10. ACTION ET [PHARMACOLOGIE](#)

Immunitaire

Angioedème-tête et cou

Des cas d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, dont le ramipril. Un œdème de Quincke mettant en jeu le pronostic vital a été rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, dont le ramipril. L'incidence globale est d'environ 0,1 à 0,2 %. Un œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. L'œdème de Quincke associé à une atteinte laryngée peut être fatal. En cas de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte, l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être arrêtée immédiatement, le patient traité de manière appropriée conformément aux soins médicaux acceptés et surveillé attentivement jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Dans les cas où l'enflure se limite au visage et aux lèvres, la maladie disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (y compris, mais sans s'y limiter, 0,3 à 0,5 ml de solution d'épinéphrine sous-cutanée 1:1000) doit être administré rapidement.

Un œdème de Quincke, y compris un œdème laryngé, peut survenir en particulier après la première dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ. Les patients doivent en être informés et leur demander de signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant un œdème de Quincke, tel qu'un gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres, de la langue, des difficultés à avaler ou à respirer. Ils doivent immédiatement arrêter de prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ et consulter leur médecin.

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

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de DPP-IV et d'inhibiteurs de NEP

Les patients prenant simultanément un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (par exemple sitagliptine) ou un inhibiteur neutre de l'endopeptidase (NEP) peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke. Des précautions doivent être prises lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, DPP-IV ou NEP ou vice versa (voir 9. [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan

Un risque potentiel accru d'œdème de Quincke a été signalé lors de l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'inhibiteurs de l'ECA (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Angioedème – Intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, un œdème de Quincke facial s'est également produit. Les

symptômes d'angio-œdème intestinal ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA (voir [8.5 Effets indésirables après commercialisation , Système immunitaire](#))

L'incidence de l'œdème de Quincke pendant le traitement par inhibiteur de l'ECA a été rapportée comme étant plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non-noirs.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non liés au traitement par inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke pendant qu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA au cours de l'exposition membranaire

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut flux [par ex. polyacrylonitrile (PAN)] et traité de façon concomitante avec un inhibiteur de l'ECA. Par conséquent, l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ chez les patients dialysés avec des membranes à haut flux est contre-indiquée (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)). La dialyse doit être arrêtée immédiatement si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension sévère surviennent. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs est recommandé.

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des LDL

Rarement, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles. Ces réactions ont été évitées en suspendant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse. Par conséquent, l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ chez les patients recevant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran est contre-indiquée (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#)). Si un tel traitement est nécessaire, il faut envisager d'utiliser un autre type d'aphérèse ou une autre classe d'agents antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes aux inhibiteurs de l'ECA pendant la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA au cours d'un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptères (par exemple, des abeilles, des guêpes). Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les inhibiteurs de l'ECA ont été temporairement suspendus pendant ≥ 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Des réactions de sensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

La possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé a été rapportée chez des patients traités par hydrochlorothiazide.

Réactions nitritoïdes – Or

Des réactions nitritoïdes (les symptômes comprennent des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rarement signalées chez des patients recevant de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) et un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA, y compris TARO-RAMIPRIL HCTZ (voir 9. [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Métabolisme

Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

Une hyperuricémie peut survenir ou une goutte aiguë peut être précipitée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques de PBI (iode lié aux protéines) sans signes de troubles thyroïdiens.

Il a été démontré que les thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium; cela peut entraîner une hypomagnésémie.

Les thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium. Les thiazidiques peuvent provoquer une légère élévation intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Ces azotures doivent être arrêtés avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

Des augmentations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être associées au traitement par diurétique thiazidique.

Des ajustements posologiques de l'insuline ou des hypoglycémiantes oraux peuvent être nécessaires. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant le traitement par thiazidiques.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA chez les patients diabétiques peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique](#))

Une kaliémie élevée (> 5,7 mEq/L) a été observée chez environ 1 % des patients hypertendus dans les essais cliniques traités par l'inhibiteur de l'ECA, le ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui ont disparu malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a été une cause d'arrêt du traitement chez aucun patient hypertendu. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'utilisation concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des augmentations de la kaliémie (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique](#)).

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser de substituts de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique sans consulter leur médecin.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de surveiller le nombre de globules blancs pour permettre la détection d'une éventuelle leucopénie due au composant inhibiteur de l'ECA du TARO-RAMIPRIL HCTZ, le ramipril. Une surveillance plus fréquente est conseillée dans la phase initiale du traitement et chez les patients:

- **avec insuffisance rénale,**
- **ceux qui présentent une maladie du collagène concomitante (par exemple, lupus érythémateux ou sclérodermie) ou**

- ceux traités avec d'autres médicaments pouvant entraîner des modifications du bilan sanguin (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Neutropénie/Agranulocytose](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Allopurinol, Immunosuppresseurs, Corticostéroïdes, Procaïnamide, Cytostatiques et autres substances pouvant modifier la photo de sang](#)).

Surveillance du métabolisme

Une surveillance appropriée des électrolytes et de la glycémie est requise.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le sodium sérique, le potassium, le calcium, l'acide urique et la glycémie. Une surveillance plus fréquente de la kaliémie est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Surveillance de la fonction rénale

L'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale, en particulier au cours des premières semaines de traitement.

Une surveillance particulièrement attentive est requise chez les patients présentant:

- **insuffisance cardiaque**
- **maladie rénovasculaire (sténose athéroscléreuse de l'artère rénale (AS-RAS) et dysplasie fibromusculaire (FMD))**
- **altération de la fonction rénale**
- **greffe du rein**
- **patients âgés**

Ophthalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique, entraînant un épanchement choroïdien, une myopie transitoire aiguë et/ou un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à semaines suivant le début du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement principal consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides peuvent devoir être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

Chirurgie/Anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents provoquant une hypotension, l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une réplétion volémique.

Les thiazidiques peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine.

Les patients qui envisagent de subir une intervention chirurgicale et/ou une anesthésie doivent être informés d'informer leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Rénal

Insuffisance rénale

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), des modifications de la fonction rénale ont été observées chez les individus sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, tels que les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale sur un rein solitaire ou une insuffisance cardiaque congestive sévère, le traitement par des agents inhibant ce système a été associé à une oligurie, azotémie progressive et, rarement, insuffisance rénale aiguë et/ou décès. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétique peut encore augmenter le risque; par conséquent, l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA - y compris le composant ramipril de TARO-RAMIPRIL HCTZ - ou d'ARA avec aliskiren-containing médicaments est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2), d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive qui sont hypotendus (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#) et 9.4 Interactions médicament-médicament, [double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#)).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA - y compris le composant ramipril de TARO-RAMIPRIL HCTZ, avec des ARA est contre-indiquée chez les patients diabétiques présentant des lésions des organes cibles en raison du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²), hyperkaliémie (> 5mMol/L) ou insuffisance cardiaque congestive qui sont hypotendus (voir 2. [CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine \(RAS\)](#)).

TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux, car ils peuvent nécessiter des doses réduites ou moins fréquentes (voir 4. [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance étroite de la fonction rénale pendant le traitement doit être effectuée si cela est jugé approprié chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance de la fonction rénale](#)).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être appropriés pour une utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces à des valeurs de DFG ≤ 30 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle (c'est-à-dire une insuffisance sévère). L'azotémie peut être précipitée ou augmentée par l'hydrochlorothiazide. Des effets cumulatifs du médicament peuvent se développer chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'augmentation de l'azotémie et de l'oligurie au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive sévère, le diurétique doit être arrêté.

Respiratoire

Détresse respiratoire aiguë

Des cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. Un œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après l'ingestion

d'hydrochlorothiazide. Les symptômes initiaux peuvent inclure une dyspnée, de la fièvre, une aggravation de l'état respiratoire et une hypotension. En cas de suspicion de SDRA, le traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être interrompu et un traitement approprié instauré. TARO-RAMIPRIL HCTZ est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté un SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide ou d'un autre diurétique thiazidique.

Peau

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si des réactions de photosensibilité surviennent pendant le traitement par hydrochlorothiazide, le traitement doit être arrêté.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes. Plusieurs dizaines de cas ont été rapportés dans la littérature mondiale. Lorsqu'une grossesse est détectée, l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ doit être interrompue dès que possible et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent être remplacées par des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse.

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

La prématurité, la persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, ont également été signalées après une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, notamment une hypotension, une hypoplasie crânienne néonatale, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. Des oligohydramnios ont également été signalés, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale fœtale; l'oligohydramnios dans ce contexte a été associé à des contractures des membres fœtaux, à une déformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique.

Les nourrissons ayant des antécédents d'exposition in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés pour déceler l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, l'attention doit être dirigée vers le soutien de la PA et de la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et/ou remplacer l'insuffisance rénale; cependant, l'expérience limitée de ces procédures n'a pas été associée à un bénéfice clinique significatif. On ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés du corps par hémodialyse.

Étant donné que l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ pendant la grossesse peut causer des blessures et même la mort du fœtus en développement, les patientes doivent être informées de signaler rapidement à leur médecin si elles deviennent enceintes.

Données animales

Aucun effet tératogène du ramipril n'a été observé dans les études sur des rates, des lapines et des macaques de Buffon gravides à des doses de 2 500 x, 6,25 x et 1 250 x, respectivement, la dose humaine maximale. Chez le rat, la dose la plus élevée (1000 mg/kg) a entraîné une réduction de la prise alimentaire chez les mères, avec pour conséquence une réduction du poids à la naissance des petits et du développement du poids pendant la période de lactation. Chez le lapin, les effets maternels ont été des mortalités (≥ 100 mg/kg) et une réduction du poids corporel. Chez les singes, les effets maternels ont été des mortalités (≥ 50 mg/kg), des vomissements et une réduction de la prise de poids.

7.1.2 Allaitements

Femmes qui allaitent

La présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA et de thiazidiques a été rapportée dans le lait maternel.

L'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ est contre-indiquée pendant l'allaitement.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association TARO-RAMIPRIL HCTZ n'est pas indiquée dans cette population de patients.

7.1.4 Gériatrie

Chez les patients âgés (plus de 65 ans), une sensibilité accrue est à prévoir en raison de la diminution de la réserve cardiovasculaire. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'association ramipril/hydrochlorothiazide étaient: maux de tête (3,9 %), vertiges (2,2 %) et bronchite (2,1 %). L'événement indésirable (EI) grave commun regroupé dans les différents essais cliniques était la tachycardie (0,2 %).

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données relatives aux effets indésirables issues des essais cliniques peuvent toutefois être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments en situation réelle d'utilisation.

Tableau 3: Événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients prenant du ramipril et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés

Effets indésirables	Ramipril + HCTZ* n = 967 (%)	Ramipril n = 1058 (%)	HCTZ n = 515 (%)	Placebo n = 44 (%)
Céphalées	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Néuralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Toux accrue	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

* Patients prenant ramipril/hydrochlorothiazide ou du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe: perte auditive, acouphènes

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

Troubles gastro-intestinaux: douleurs abdominales (parfois accompagnées de modifications enzymatiques suggérant une pancréatite), stomatite aphteuse, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, gastrite, douleurs gastro-intestinales, gingivite, augmentation de la salivation, nausées, douleurs abdominales hautes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: douleur thoracique, fièvre, état de choc

Troubles hépatobiliaires: augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée, hépatite cholestatique ou cytolytique. Cholécystite calculatrice (due à l'hydrochlorothiazide)

Troubles du système immunitaire: réactions allergiques

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

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

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

Troubles psychiatriques: anxiété, apathie, dépression, insomnie, nervosité, troubles du sommeil, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires: fonction rénale anormale, augmentation du débit urinaire (en lien avec une amélioration des performances cardiaques), insuffisance rénale.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein: impuissance

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: dyspnée, sinusite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: alopecie, œdème de Quincke, érythrodermie, éruption maculopapuleuse, exanthème maculopapuleux, prurit, psoriasis, purpura, éruption cutanée, sudation.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Certaines études pharmaco-épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome épidermoïde (SCC) et le carcinome basocellulaire (BCC) de la peau avec une utilisation croissante de l'hydrochlorothiazide.

Notant une incertitude substantielle, une revue systématique et une méta-analyse entreprise par Santé Canada ont suggéré que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait conduire à:

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CEC pour 1000 patients traités par rapport à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas supplémentaires (IC 95%, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC pour 1000 patients traités par rapport à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Troubles vasculaires: bouffées de chaleur, hypotension, hypotension orthostatique, syncope

8.4 Résultats anormaux des analyses hématologiques et de chimie Clinique

Hématologique: diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, leucocytose.

Hydrochlorothiazide

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

Cholestérol: augmentation du cholestérol sérique et des triglycérides.

Glucose: tolérance moindre au glucose. Chez les patients diabétiques, cela peut entraîner une détérioration du contrôle métabolique.

8.5 Effets indésirables après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique: Agranulocytose, aplasie médullaire, éosinophilie, anémie hémolytique, diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes sanguines, neutropénie, pancytopenie. Hémococoncentration dans le contexte d'une déplétion hydrique (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et 9. [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe: troubles de l'audition, acouphènes

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

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: asthénie, fatigue, fièvre, faiblesse

Affections hépatobiliaires: ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires, augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition: baisse de la concentration sérique de sodium; diminution de la concentration de potassium due à l'hydrochlorothiazide, déshydratation, développement ou aggravation d'une alcalose métabolique, glycosurie (due à l'hydrochlorothiazide); hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, augmentation de la kaliémie due au ramipril. Signes généraux de troubles de l'équilibre électrolytique: confusion, somnolence, maux de tête, augmentation de l'excrétion liquidienne et crampes musculaires.

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

Troubles du système nerveux: ischémie cérébrale (y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire), troubles de l'équilibre, vertiges, céphalées, troubles psychomoteurs (réactions altérées), étourdissements, paresthésie, odorat, troubles du goût et tremblements.

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

Troubles rénaux et urinaires: augmentation de l'urée sérique et de la créatinine sérique et altération de la fonction rénale, évolution vers une insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle et protéinurie préexistante peuvent se détériorer (bien que les inhibiteurs de l'ECA réduisent généralement la protéinurie).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: bronchite, bronchospasme (y compris asthme aggravé), toux sèche (non-productive) chatouilleuse, dyspnée, congestion nasale, sinusite. Alvéolite allergique (pneumonie), œdème pulmonaire non cardiogénique dû à l'hydrochlorothiazide.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein: gynécomastie, baisse de la libido, impuissance érectile transitoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: alopecie, réactions cutanées ou muqueuses telles qu'éruption cutanée, prurit ou urticaire, érythème polymorphe, exacerbation du psoriasis, dermatite exfoliative, éruption maculopapuleuse, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, pemphigus, photosensibilité, syndrome de Stevens, sudation, lupus érythémateux disséminé, nécrolyse épidermique toxique.

Angioœdème. Très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes résultant d'un œdème de Quincke peut avoir une issue fatale.

Classe de systèmes d'organes: Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes): Cancer de la peau et des lèvres sans mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

* Cancer de la peau et des lèvres sans mélanome: sur la base des données disponibles de deux études épidémiologiques basées sur les registres nationaux danois du cancer, une association dose-dépendante cumulative entre l'HCTZ et le cancer de la peau et des lèvres sans mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) a été observés (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la peau autre que le mélanome](#) et [10.2 Pharmacodynamique](#)).

Troubles vasculaires: perturbation de la régulation orthostatique, exacerbation des troubles de la perfusion dus à une sténose vasculaire, hypotension, précipitation ou intensification du phénomène de Raynaud, syncope, thrombose (dans le cadre d'une déplétion hydrique sévère), sténose vasculaire, vascularite.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool pendant l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique (voir [9.4 Interactions médicamenteuses](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 4 Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Nom proper	Réf.	Effet	Commentaire
ENTRESTO (sacubitril/valsartan)	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	L'emploi concomitant avec ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'ENTRESTO du début du traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ. Dans le cas d'un passage de TARO-RAMIPRIL HCTZ au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de TARO-RAMIPRIL HCTZ et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan. (voir 2.CONTREINDICATIONS,et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)
Acénocoumarol	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Lors d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
Agents provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertenseurs.	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
Agents augmentant la concentration de potassium sérique	EC	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation, parfois sévère, du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, les suppléments potassiques, ou autres produits médicaux qui peuvent augmenter la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie objectivée. Administrer avec prudence, y compris les succédanés du sel qui contiennent du potassium. Mesurer fréquemment le taux sérique de potassium.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances qui pourraient changer la formule sanguine.	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Contrôler le niveau de potassium sérique.
Antiacides	EC	Lors d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, on a établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.	Pas d'effet
Agents antidiabétiques (par ex. insuline et hypoglycémiant oral)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA 'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle du glucose sanguin. Une déplétion de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	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. Par conséquent, procéder à une surveillance étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant. Surveiller le contrôle de la glycémie, donner des suppléments de potassium si nécessaire afin de maintenir des niveaux appropriés de potassium sérique, et ajuster les médicaments pour le diabète selon le besoin.

Médicaments antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêta-bloquants, les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques, les inhibiteurs de l'ECA, BRAs, les bloquants du récepteur de l'angiotensine et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Médicaments antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et renforcer leurs effets myélosupresseurs. Des réactions hématologiques plus importantes peuvent résulter de l'effet combiné d'un agent cytotoxique et inhibiteur de l'ECA.	Il faut surveiller de près le statut hématologique des patients qui reçoivent de telles combinaisons. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Agents séquestrants des acides biliaires, par ex. cholestyramine	EC	Les séquestrants des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin, provoquant une inhibition de 43 à 85 % de l'absorption gastrointestinale. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après un séquestrant des acides biliaires a réduit de 30 à 35 % l'absorption d'hydrochlorothiazide.	Donner le diurétique thiazidique soit 2 à 4 heures avant, soit 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Maintenir une séquence temporelle d'administration systématique. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de diurétique thiazidique si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques font diminuer l'excrétion rénale de calcium et augmentent la libération du calcium osseux.	Surveiller les niveaux de calcium sérique, surtout lorsqu'on utilise des doses élevées de suppléments calciques. Il peut être nécessaire de réduire ou d'arrêter la dose de suppléments en calcium et/ou vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, laxatifs (en cas d'emploi prolongé) et autres agents kaliurétiques	T	Hypokaliémie	Surveiller les taux de potassium.
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotenseurs	Pour réduire les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril, interrompre le traitement diurétique ou augmenter l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ du ramipril. Il faut 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 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Corticoïdes et adrénocorticotrophine (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée d'électrolytes peut se produire, aboutissant à de l'hypokaliémie.	Surveiller les niveaux sériques de potassium et ajuster les médicaments selon le cas.
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 peut également se produire en relation avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Lors d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine. Les perturbations des électrolytes, notamment l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, induites par les diurétiques thiazidiques accroissent le risque de toxicité de la digoxine, pouvant conduire à des arythmies fatales.	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine exige des précautions. Surveiller étroitement les électrolytes et la digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique, selon le besoin.

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 ramipril/hydrochlorothiazide chez les patients prennent déjà un inhibiteur de la DDP-IV ou vice versa (voir la section 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités (Œdème de Quincke - tête et cou)).
Médicaments qui altèrent la motilité du tractus gastrointestinal, à savoir des agents anticholinergiques, comme l'atropine et les agents pro-cinétiques tels que la métoclopramide ou la dompéridone	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être accrue par les agents anticholinergiques à cause d'une diminution de la motilité gastrointestinale et de la vidange gastrique. D'un autre côté, les agents pro-cinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des diurétiques thiazidiques.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)	CT,C	<p>Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, notamment le ramipril contenu dans l'association ramipril/hydrochlorothiazide, des ARA II ou des médicaments contenant de l'aliskiren, est contre-indiqué chez les patients diabétiques et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.</p> <p>L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, notamment le ramipril contenu dans l'association ramipril/hydrochlorothiazide, en association avec un ARA II est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique.</p> <p>De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, notamment le ramipril contenu dans l'association ramipril/hydrochlorothiazide, avec d'autres agents bloquant le SRA, tels que les ARA II ou les médicaments contenant de l'aliskiren, est généralement déconseillée chez les autres patients, car ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence des hypotensions sévères, des insuffisances rénales et des hyperkaliémies.</p>	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (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)	
Médicaments pour la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ERC	L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Héparine	T	Une augmentation de la concentration sérique de potassium peut se produire.	
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et occasionnent un risque élevé d'intoxication au lithium. On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Si ces médicaments doivent être administrés ensemble, on recommande de couper de moitié (50 %) la dose de lithium et de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium, les électrolytes et l'apport de liquides. La prise concomitante de diurétiques risque de majorer le risque d'intoxication au lithium.
Méthylodopa	T	Hémolyse possible	
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa (voir la section 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, , Œdème de Quincke à la tête et au cou).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	<p>L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique.</p> <p>La rétention de sodium et d'eau associée aux AINS s'oppose aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales induite par les AINS, conduisant à une diminution de l'afflux sanguin rénal, couplée à une diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG) induite par les diurétiques thiazidiques, peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement exposés au risque.</p>	<p>Éviter dans la mesure du possible. Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient.</p> <p>Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus.</p> <p>Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. et augmenter la dose si nécessaire ou arrêter l'administration de l'AINS.</p>
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.	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Myorelaxants de la famille du curare, par ex. tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réactivité du muscle squelettique aux myorelaxants tels que les dérivés du curare. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse aux myorelaxants curarisants non dépolarisants et entraîner une dépression respiratoire prolongée à ces médicaments. L'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques augmente la résistance à la dépolarisation par suite de l'hyperpolarisation de la plaque motrice, ce qui se traduit par un blocage neuromusculaire accru.	Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. S'il est impossible de corriger l'hypokaliémie avant que l'administration du myorelaxant n'ait lieu, il faut envisager de diminuer la dose de ce dernier.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertenseur. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinephrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur.	La portée clinique de ces effets n'est pas connue. Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle.
Topiramate	E C	Hypokaliémie supplémentaire. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate induite par le diurétique thiazidique.	Surveiller le potassium sérique avec les suppléments de topiramate, ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Inhibiteurs du mTOR (p. ex. Sirolimus, évérolimus, temsirolimus)	C	On a observé une incidence accrue d'œdème de Quincke chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA et du mTOR (« mammalian target of rapamycin inhibiteurs »: cible mammalienne de la rapamycine).	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou vice-versa (voir la section 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou).
Warfarine		Pas d'altération de l'effet anticoagulant avec l'emploi du ramipril.	

Légende: C = Étude de cas; ERC = Étude rétrospective de cohorte; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

Tests pour la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut provoquer une hypercalcémie. Ceci doit être pris en compte lors de la réalisation des tests de la fonction parathyroïdienne.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Ramipril/hydrochlorothiazide a des effets antihypertenseurs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés seuls ou ensemble pour le traitement antihypertenseur. Les effets antihypertenseurs des deux substances sont complémentaires.

Les effets hypotenseurs des deux composants pris ensemble sont supérieurs à l'effet de l'une ou l'autre monothérapie. Chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique, il n'y a eu pratiquement aucun changement dans le potassium sérique (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme](#)).

10.2 Pharmacodynamique

Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique.

L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle (PA) en position couchée et debout sans augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique devient apparent 1 à 2 heures après l'administration orale. L'effet maximal d'une dose unique est généralement atteint 3 à 6 heures après l'administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure généralement 24 heures.

L'arrêt brutal du ramipril ne produit pas d'augmentation rebond rapide et excessive de la PA.

Hydrochlorothiazide

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

Le début de l'effet antihypertenseur nécessite plusieurs jours et une administration pendant 2 à 4 semaines est nécessaire pour un effet thérapeutique optimal.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques après administration de doses uniques de 5/25 mg de ramipril/hydrochlorothiazide, de 5 mg de ramipril, de 25 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) ou de 5 mg de ramipril + 25 mg d'HCTZ de l'étude HOE9829/1502

Moyenne arithmétique (CV %)				
(Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	ASC _T (ng*h/mL)	ASC (0-72) (ng*h/mL)
ramipril/hydrochlorothiazide comprimé 5/25 mg				
- ramipril	19,348 ± 37,7 (17,896)	0,50 ± 26,8	25,256 ± 63,3 (21,646)	---
- ramiprilate	6,576 ± 47,4 (6,061)	2,50 ± 33,3	---	119,102 ± 25,3 (116,192)
- HCTZ	140,95 ± 23,8 (137,08)	2,00 ± 44,2	993,53 ± 18,5 (980,65)	---
Ramipril comprimé de 5 mg				
- ramipril	21,712 ± 42,2 (19,649)	0,50 ± 70,0	26,546 ± 70,9 (22,500)	---
- ramiprilate	6,588 ± 62,7 (5,703)	2,57 ± 51,3	---	116,693 ± 29,0 (110,362)
HCTZ comprimé de 25 mg				
- HCTZ	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1048,70 ± 24,8 (1021,52)	---
Ramipril comprimé de 5 mg + HCTZ comprimé de 25 mg				
- ramipril	21,035 ± 33,1 (19,896)	0,53 ± 35,3	25,317 ± 65,1 (22,024)	---
- ramiprilate	5,941 ± 51,6 (5,328)	3,00 ± 38,0	---	108,716 ± 21,1 (105,633)
- HCTZ	144,85 ± 30,3 (138,38)	2,00 ± 36,5	969,92 ± 21,5 (953,41)	---

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

Ramipril

Absorption

Le ramipril est rapidement absorbé après administration orale. Mesurée par la récupération de la radioactivité dans l'urine, qui ne représente qu'une des voies d'élimination, l'absorption du ramipril est $\geq 56\%$. L'administration de ramipril en même temps que la nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'absorption.

Distribution

En raison de cette activation/métabolisation du promédicament, environ 20 % du ramipril administré par voie orale est biodisponible.

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

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

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

Métabolisme

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

Lorsque des doses élevées (10 mg) de ramipril sont administrées, une altération de la fonction hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de ramipril.

Excrétion

Après administration orale de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale est excrétée dans les fèces et environ 60 % dans les urines.

La demi-vie d'élimination du ramipril est d'environ 1 heure.

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

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

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

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale,

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

Hydrochlorothiazide

Absorption

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

Distribution

Environ 40 % de l'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable et il n'a pas été démontré qu'il induit ou inhibe les isoenzymes du CYP450.

Excrétion

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

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

Populations et conditions particulières

Gériatrie (> 65 ans)

Chez les sujets sains âgés de 65 à 76 ans, les cinétiques du ramipril et du ramiprilate sont similaires à celles des sujets jeunes sains.

Course

La réponse moyenne à la monothérapie par inhibiteur de l'ECA était plus faible chez les patients hypertendus noirs (généralement une population hypertendue à faible rénine) que chez les patients non noirs.

Insuffisance cardiovasculaire

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

Insuffisance hépatique

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'a été notée dans la cirrhose du foie.

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

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré coma patique ou pré-coma. Il ne doit être utilisé qu'avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique évolutive (voir 7. [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire](#)).

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale du ramipril, du ramiprilate et de son métabolite est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par des concentrations plasmatiques élevées de ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les personnes ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 40 ml/min/1,73 m², des augmentations de la C_{max} et de l'ASC du ramipril et du ramiprilate par rapport aux sujets normaux ont été observées après l'administration de doses multiples de 5 mg de ramipril (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie chez les patients insuffisants rénaux](#)).

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

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

11. STOCKAGE ET STABILITÉ

TARO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières sur la manipulation de TARO-RAMIPRIL HCTZ.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

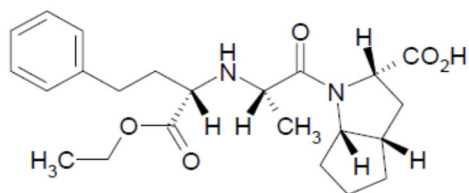
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: ramipril

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

Formule moléculaire et Masse moléculaire: C₂₃H₃₂N₂O₅, 416,5 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

La description: Une poudre cristalline blanche ou presque blanche

Point de fusion: point de fusion d'environ 114°C

Solubilité: Peu soluble dans l'eau, librement soluble dans le méthanol

Substance médicamenteuse

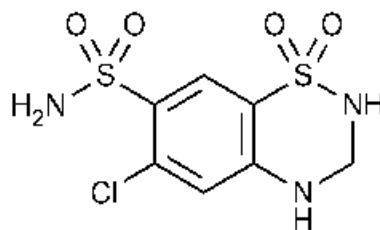
Dénomination commune: hydrochlorothiazide

Nom chimique: 1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire et Masse moléculaire: C₇H₈ClN₃O₄S₂, 297,7 g/mol

Formule développée:

Formule développée:



Propriétés physicochimiques

La description: Une poudre cristalline blanche ou presque blanche
Solubilité: Très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol (96 %). Il se dissout dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour lesquels cette thérapie combinée est appropriée

Tableau 6: Résumé des caractéristiques démographiques des patients inclus dans les essais cliniques pour une indication spécifique

étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets	Âge moyen (tranche)	Sexe
HOE9829/8 /F/301/HT (Étude n° 7)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation et phase préliminaire sous placebo	R: 2,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; H: 12,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; R + H (ass. fixe): 2,5/12,5 mg/1 f.p.j. Orale	R: 218/218; H: 220/220; R + H: 222/222	(20 - 75)	329/331
HOE498/2/ MN/201/HT (Étude n° 1)	À double insu avec témoins placebo et randomisation, précédé d'une phase préliminaire à simple insu sous placebo	R: 2,5, 5,0, ou 10,0 mg/1 f.p.j.; H: 12,5, ou 25,0 mg/1 f.p.j.; R + H: 2,5 + 12,5; 2,5 + 25,0; 5,0 + 25,0; 10,0 + 12,5, ou 10,0 + 25,0 mg/1 f.p.j. Orale 6 semaines	P: 44/42 R: 136/134 H: 88/85 R + H: 266/257	48,2 (21 - 68)	302/232
HOE498-2 MN-302 HT (Étude n° 5)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation en mode parallèle et avec phase préliminaire sous placebo	R: 10 mg 1 f.p.j.; H: 50 mg 1 f.p.j.; R + H: 10/50 mg 1 f.p.j. Orale 16 semaines	R: 93/75 non-répondeurs: 35 H: 99/78 non-répondeurs: 49	56 (29 - 80)	99/93
HOE498/8/ USA/351/ H T (Étude n° 2)	À double insu, avec stratification et randomisation mené sur 3 groupes de traitement parallèles, avec une phase de sevrage sous placebo	R: 5 mg/1 f.p.j.; H: 25 mg/1 f.p.j.; R + H: 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R: 120/111 H: 120/114 R + H: 120/113	(27 - 80)	238/122

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour

Table 7: Summary of patient demographics for clinical trials in specific indication

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets	Âge moyen (tranche)	Sexe
HOE498/2/MN/309/HT (Étude n° 3)	Multicentrique à double insu. L'étude comprenait une phase préliminaire sous placebo de 2 semaines.	R: 5 ou 10 mg/1 f.p.j.; R + H: 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 10 semaines	Phase à double insu: Non-répondeurs 5 R: 54/53 10 R: 53/50 R + H: 58/58 Répondeurs 5 R : 59/58	57,0 (23 - 78)	119/121
HOE9829/2/D/201/HT (Étude n° 6)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	R+H (asso. fixe): 5/25 ou 10/50 mg/1 f.p.j. Orale 52 semaines	R + H(5/25mg):73/68; R + H (10/50mg): 3/3; R + H (5/25mg ou 10/50 mg): 9/9	(26 - 74)	55/41
HOE498/2/MN/310/HT (Étude n° 4)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	Répondeurs: R: 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs: R + H: 5 + 25 mg/1 f.p.j. Orale 12 mois	R: 38/31 R + H < 50 semaines: 38/32 R+H > 50 semaines: 83/81	(25 - 78)	86/73

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour

Toutes les populations ayant participé aux 7 études d'innocuité des phases II et III étaient similaires et réunissaient des hommes et des femmes ayant une hypertension légère ou modérée (stade d'hypertension I ou II de l'OMS).

Une analyse de sous-groupe a été pratiquée en se servant des données issues des études 1, 2, 3 et 4 pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide dans différents groupes de risque, qui comprenaient des patients âgées, des diabétiques, des insuffisants rénaux et des patients prenant des médicaments concomitants (AINS, dérivés nitrés, digitaliques et médicaments contre la goutte). Au total, 1180 patients ont participé aux études 1 à 4.

Tableau 8 – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	6 sem.	8 sem.	10 sem.		
(Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)								
HOE9829 – 301HT (Étude n° 7)	R: 2,5 mg	218/18	166,7/102		149,3/89		Tension artérielle diastolique en position couchée – degré de réponse.	Ces données représentent l'analyse selon les modalités de l'étude. La différence entre l'association R + H et la monothérapie avec H n'était pas significative, mais elle l'était dans l'analyse de la population en intention de traiter.
	H: 12,5	5	,2		,1			
	mg	220/18	167,9/102		149,3/90			
	R + H: 2,5/12,5 mg	3	,9		,4			
		222/16	167,5/102		147,4/87			
		7	,1		,8			

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCTZ)

Tableau 8 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ		Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)			
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 201HT (Étude n° 1)	R: 2,5 mg	44/44	162,5/106,4	153,3/99,7			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les associations (5/12,5 mg, 5/25 mg et 10/12,5 mg) ont produit des réductions nettement plus importantes de la tension artérielle que leurs composants respectifs à la 6 ^e semaine et à la fin de l'étude.
	R: 5 mg	48/47	161,0/106,0	149,1/100,0				
	R: 10 mg	44/43	157,4/107,1	146,2/98,6				
	H: 12,5 mg	46/45	161,3/107,2	152,6/100,7				
	H: 25 mg	42/40	161,0/106,6	149,1/98,2				
	R + H: 2,5/12,5 mg	45/42	160,1/106,1	145,0/97,2				
	R + H: 2,5/25 mg	43/42	163,0/105,9	147,1/97,2				
	R + H: 5/12,5 mg	44/44	161,8/106,8	144,0/95,9				
	R + H: 5/25 mg	47/44	163,8/108,1	143,4/94,7				
	R + H: 10/12,5 mg	43/43	158,7/106,6	141,1/93,6				
R + H: 10/25 mg	44/42	163,9/106,4	142,9/95,1					

TAS= tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R= ramipril
H= hydrochlorothiazide (HCTZ)

Tableau 8 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre Principal	Commentaire
			Au départ		Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)			
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 302HT (Étude n° 5)	Répondeurs:		Phase 1:					Les résultats concernent la 2 ^e phase (11 ^e à la 16 ^e semaine), à l'exception des valeurs de départ de la tension artérielle. Dans la 2 ^e phase, les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs sont passés au traitement d'association.
	R: 10 mg	30	166,4/102,8	148,7/84,7		148,8/84,	Variation de TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	
	H: 50 mg	45	167,6/101,9	143,5/84,8		139,4/83,2		
			(N = 129)					
	Non-répondeurs:							
	R + H: 10/50 mg	84	160,4/99,1			149,5/90,85		
HOE498 – 351HT (Étude n° 2)	R: 5 mg	120/11	157,3/104,4	152,2/98,1			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les sujets ont été classés en fonction de la race (Noirs/non-Noirs). L'efficacité de l'association R + H pour abaisser la TAD et la TAMS'est montrée égale chez les Noirs et chez les autres.
	H: 25 mg	1						
	R + H: 5/25 mg	120/11	159,7/104,2	145,4/93,9				
		4						
		120/11	158,1/104,4	141,8/91,9				
		3						

TAS = tension artérielle systolique; TAD = tension artérielle diastolique R = ramipril; H = hydrochlorothiazide (HCTZ)

Tableau 8 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée (mm Hg)]				Paramètre Principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)				
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 309 HT (Étude n° 3)	Répondeur s: R: 5 mg	59/58	170,7/100,9		146,6/86,5		Variation de la TAD et de la TAS dans les Positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 ^e phase. Les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs ont continué la monothérapie ou sont passés au traitement d'association.
	Non-répondeurs: R: 5 mg	54/53	171,5/103,2		152,8/90,6			
	R: 10 mg	53/50	174,2/102,7		152,1/89,6			
	R + H: 5/25 mg	58/57	176,0/102,5		149,0/87,0			
HOE9829 – 201HT (Étude n° 6)	R + H: 5/25 mg	73/73	Sans objet			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.	
	R + H: 10/50 mg	3/3	puisqu'il s'agit					
	SUBSTITUTION (R + H): 5/25 ou 10/50 mg	9/9	d'une prolongation d'étude de 1 an.					

TAS = tension artérielle systolique TAD = tension artérielle diastolique R = ramipril; H = hydrochlorothiazide (HCTZ)

Tableau 8 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCTZ pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de	Nbre de Patients admis/ayant Terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)				
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE498 – 310HT (Étude n° 4)	R: 5 mg	38/31					Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.
	R + H: 5/25 mg	83/8						
SUBSTITUTION		1						
(R ou R + H): 5 mg ou 5/25 mg		38/3						
		2						

TAS = tension artérielle systolique TAD = tension artérielle diastolique R = ramipril; H = hydrochlorothiazide (HCTZ)

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés de 1 x TARO-RAMIPRIL HCTZ 10 mg/25 mg (Sun Pharma Canada Inc.) aux comprimés 1 x PrALTACE® HCT 10 mg/25 mg (sanofi-aventis Canada Inc.) a été menée dans des conditions de jeûne auprès de 48 Asiatique Indien hommes adultes en santé.

Les données de biodisponibilité mesurées ou ramipril (41 sujets) et hydrochlorothiazide (40 sujets) sont résumées dans le tableau suivant.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont donnés ci-dessous:

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Ramipril (1 x 10 mg/25 mg comprimé) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (ng.hr/mL)	24,9 26,9 (40,5)	24,5 26,1 (35,3)	101,7	96,5-107,2
ASC _{0-∞} (ng.hr/mL)	26,0 28,1 (39,8)	25,6 27,4 (36,0)	102,0	96,7 – 107,6
C _{max} (ng/mL)	37,3 42,1 (48,9)	40,0 43,7 (39,6)	93,3	80,9 -107,8
T _{max} [^] (h)	0,42 (0,25-0,83)	0,33 (0,17 -1,33)		
T _{1/2} [§] (h)	1,6 (85,3)	2,2 (107,4)		

* TARO-RAMIPRIL HCTZ comprimés à 10 mg/25 mg (Sun Pharma Canada Inc.).

† PrALTACE® HCT comprimés à 10 mg/25 mg tablets (sanofi-aventis Canada Inc.) achetés au Canada.

[^] Expression de la médiane (intervalle)

[§] Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

Hydrochlorothiazide				
(1 x 10 mg/25 mg comprimé)				
De données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (ng.hr/mL)	1048,6 1091,3 (27,7)	1024,2 1057,3 (25,8)	102,4	96,8 – 108,3
ASC _{0-∞} (ng.hr/mL)	1098,9 1138,7 (26,7)	1065,6 1099,0 (25,5)	103,1	97,9 – 108,6
C _{max} (ng/mL)	163,1 170,1 (29,9)	150,8 156,7 (27,8)	108,2	100,6 – 116,3
T _{max} [^] (h)	1,83 (1,00 – 4,33)	2,50 (1,00 – 4,67)		
T _{1/2} [§] (h)	9,6 (11,6)	9,9 (11,4)		

* TARO-RAMIPRIL HCTZ comprimés à 10 mg/ 25 mg (Sun Pharma Canada Inc.),

† P^rALTACE[®] HCT comprimés à 10 mg/25 mg tablets (sanofi-aventis Canada Inc.) achetés au Canada.

[^] Expression de la médiane (intervalle)

[§] Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Ramipril

Comme il a une DL50 > 10 000 mg/kg de poids corporel chez la souris et le rat et > 1 000 mg/kg de poids corporel chez le chien beagle, l'administration orale de ramipril s'est avérée dépourvue de toxicité aiguë.

Ramipril + Hydrochlorothiazide

La DL50 orale chez le rat et la souris est > 10 000 mg/kg de poids corporel, c'est-à-dire que l'association ramipril + hydrochlorothiazide (1:5) est totalement dépourvue de toxicité aiguë. Ceci est cohérent avec les résultats des tests de toxicité aiguë des composants individuels.

Toxicité chronique

Ramipril

Des études impliquant une administration chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, des doses quotidiennes de l'ordre de 40 mg/kg de poids corporel entraînent des modifications des électrolytes plasmatiques et une anémie. À des doses quotidiennes ≥ 3,2 mg/kg de poids corporel, il y avait des signes de modifications de la morphologie rénale

(atrophie tubulaire distale). Cependant, ces effets peuvent être expliqués en termes pharmacodynamiques et sont caractéristiques de la classe de substances. Des doses quotidiennes de 2 mg/kg de poids corporel ont été tolérées par les rats sans effets toxiques. L'atrophie tubulaire est rencontrée chez le rat, mais pas chez le chien et le singe.

En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril (signe d'une augmentation de la production de rénine en réaction à la formation réduite d'angiotensine II), une hypertrophie prononcée de l'appareil juxtaglomérulaire a été observée chez le chien et le singe - en particulier à des doses quotidiennes 250 mg/ kg de poids corporel. Des indications de modifications des électrolytes plasmatiques et de modifications de l'image sanguine ont également été trouvées chez le chien et le singe. Les chiens et les singes ont toléré des doses quotidiennes de 2,5 mg/kg de poids corporel et de 8 mg/kg de poids corporel, respectivement, sans effets nocifs.

Ramipril + Hydrochlorothiazide

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

Toxicologie de la reproduction

Ramipril

Les études de toxicologie de la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont révélé aucune propriété tératogène.

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

L'administration de ramipril à des rats femelles pendant la période foétale et la lactation a provoqué des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet du rein) chez la progéniture à des doses 50 mg/kg de poids corporel.

Ramipril + Hydrochlorothiazide

Les rats

Dans les études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des rats à des doses quotidiennes de 1 à 2400 mg/kg de poids corporel pendant la phase sensible de l'organogenèse. L'hydrochlorothiazide a été étudié de manière similaire seul à des doses quotidiennes de 125 à 2000 mg/kg de poids corporel; ces doses correspondaient aux proportions d'hydrochlorothiazide contenues dans les 3 doses les plus élevées de l'association.

Les études chez le rat ont montré que les mères toléraient l'association administrée à des doses ≤ 10 mg/kg de poids corporel sans complications. Des doses 150 mg/kg de poids corporel ont montré des effets toxiques sur les mères et ont entraîné une réduction de la prise alimentaire et du développement du poids. Les poids du cœur et du foie ont été réduits. Des symptômes cliniques de toxicité et des décès sont survenus à des doses de 2400 mg/kg de poids corporel.

À des doses 150 mg/kg de poids corporel, l'excrétion urinaire a augmenté et, après 2400 mg/kg de poids corporel, le poids des reins a légèrement augmenté. Ces effets sont attribuables à l'action pharmacodynamique de l'hydrochlorothiazide.

Une dose de 1 mg/kg de poids corporel n'altère pas le développement de l'embryon. Des doses 10 mg/kg de poids corporel ont entraîné un léger retard du développement du fœtus, qui s'est manifesté par un retard de l'ossification squelettique et, à des doses \geq 150 mg/kg de poids corporel, une réduction du poids corporel et de la longueur corporelle. Le poids du placenta a également été réduit.

Les investigations morphologiques menées chez les fœtus ont révélé des occurrences accrues de dilatation du bassinet du rein et de l'uretère ainsi que des côtes ondulées et épaissies à des doses \geq 150 mg/kg de poids corporel et, à des concentrations 600 mg/kg de poids corporel, courbées et omoplate et os des membres raccourcis.

Les études avec l'hydrochlorothiazide seul confirment que le retard de croissance fœtale est attribuable au diurétique. Les autres résultats indiquent un effet conjoint des 2 composants individuels dans la combinaison.

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

D'autres études ont été menées chez le rat pour déterminer la toxicité périnatale et postnatale de l'association; des doses de 10 et 60 mg/kg de poids corporel par jour ont été administrées par voie orale pendant le dernier tiers de la grossesse et pendant les 3 semaines de lactation. À des doses de 10 mg/kg de poids corporel, le médicament n'a eu aucun effet indésirable sur l'état général des mères, le déroulement de la gestation ou de la parturition, ni n'a entraîné de perturbation de l'activité intra-utérine et postnatale. développement de la descendance.

Après l'administration de 60 mg/kg de poids corporel, les mères ont légèrement réduit la prise alimentaire et les petits ont présenté un poids légèrement réduit à la naissance et pendant la première semaine par la suite. Au cours de la période qui a suivi, le développement postnatal des chiots n'a révélé aucun résultat notable. L'incidence de la dilatation du bassinet du rein (telle que celle observée à la suite de doses plus élevées de ramipril) n'a pas augmenté.

Lapins

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

Un autre groupe a reçu de l'hydrochlorothiazide (2 mg/kg; correspondant à la quantité dans le groupe de dose de 2,40 mg/kg de ramipril + hydrochlorothiazide).

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

Après administration à des doses $\geq 2,40$ mg/kg de poids corporel, les mères ont réduit leur consommation de nourriture et d'eau et ont perdu du poids; en outre, des décès et des avortements spontanés se sont produits à ces doses et les fœtus vivants ont présenté une croissance légèrement retardée à la naissance. Aucun signe d'anomalies externes ou d'anomalies affectant les organes internes et le squelette des fœtus n'a été détecté qui pourrait être attribué à l'administration de la combinaison.

L'hydrochlorothiazide administré seul à des doses quotidiennes de 2 mg/kg de poids corporel a été toléré par les mères et leurs fœtus.

De cette étude, on peut conclure que la combinaison est légèrement plus toxique pour les damnés que l'un ou l'autre des composants seuls et que cette combinaison n'a pas provoqué de changements tératogènes.

Des études sur une possible altération de la fertilité et de la capacité de reproduction n'ont pas été menées avec l'association, car aucun effet toxique n'était attendu sur la base des résultats obtenus avec les composants individuels.

Immunotoxicologie

Ramipril

Les études toxicologiques n'ont donné aucune indication que le ramipril possède des effets immunotoxiques.

Mutagénicité

Ramipril

Des tests approfondis de mutagénicité utilisant plusieurs systèmes d'essai n'ont donné aucune indication que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

Ramipril + Hydrochlorothiazide

Aucune étude de mutagénicité n'a été menée avec l'association car les résultats des tests avec chaque composant seul n'ont montré aucun signe d'un tel risque.

Cancérogénicité

Ramipril

Des études à long terme chez le rat et la souris n'ont donné aucune indication d'un effet tumorigène.

Les tubules rénaux avec cellules oxyphiles et les tubules avec hyperplasie cellulaire oxyphile chez le rat sont considérés comme une réponse aux altérations fonctionnelles et aux changements morphologiques, et non comme une réponse néoplasique ou pré-néoplasique.

Ramipril + Hydrochlorothiazide

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'association car les résultats des tests avec chaque composant seul n'ont montré aucun signe d'un tel risque.

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé des preuves incohérentes d'activité cancérigène chez le rat et la souris, avec des preuves contradictoires d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéocytome surrénalien dans une étude chez le rat mais pas dans une autre. Les preuves actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire d'un effet cancérigène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de systèmes d'essais in vitro et in vivo. Alors que certains résultats positifs ont été obtenus in vitro, toutes les études in vivo ont fourni des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation induite par les UVA de dimères de pyrimidine in vitro et dans la peau de souris après un traitement oral. Il est donc conclu que bien qu'il n'y ait pas de potentiel mutagène pertinent in vivo, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques de la lumière UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. PrALTACE HCT® (comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide à 2,5/12,5 mg, 5/12,5 mg, 10/12,5 mg, 5/25 mg, 10/25 mg), numéro de contrôle de la soumission. 265837, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. (6 janvier 2023)

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TARO-RAMIPRIL HCTZ**

Comprimés de ramipril/hydrochlorothiazide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-RAMIPRIL HCTZ** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur **TARO-RAMIPRIL HCTZ**. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **TARO-RAMIPRIL HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tels que **TARO-RAMIPRIL HCTZ** peuvent causer des dommages ou même la mort à votre bébé à naître. Par conséquent, **TARO-RAMIPRIL HCTZ** ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou pensez l'être, cessez immédiatement de prendre **TARO-RAMIPRIL HCTZ** et informez votre professionnel de la santé.

À quoi sert **TARO-RAMIPRIL HCTZ**?

TARO-RAMIPRIL HCTZ est utilisé chez les adultes pour traiter l'hypertension essentielle (pression artérielle élevée).

Comment **TARO-RAMIPRIL HCTZ** agit-il?

TARO-RAMIPRIL HCTZ est un comprimé d'association de deux ingrédients médicaux, le ramipril et l'hydrochlorothiazide.

Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui élargit les vaisseaux sanguins. Tandis que l'hydrochlorothiazide est un diurétique ou « pilule d'eau » qui augmente la quantité d'urine. Ceux-ci travaillent ensemble pour abaisser l'hypertension artérielle.

Quels sont les ingrédients de **TARO-RAMIPRIL HCTZ**?

Ingrédients médicinaux: Ramipril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux:

- **Les comprimés 2,5/12,5 et 5/25 contiennent:** hypromellose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarylfumarate de sodium
- **Les comprimés 5/12,5 et 10/25 contiennent:** hypromellose, oxyde de fer rouge, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarylfumarate de sodium
- **Le comprimé 10/12,5 contient:** hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarylfumarate de sodium

TARO-RAMIPRIL HCTZ se présente sous les formes posologiques suivantes:

- Comprimés:
- 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide

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

N'utilisez pas TARO-RAMIPRIL HCTZ si:

- vous êtes allergique au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient de TARO-RAMIPRIL HCTZ.
- vous êtes allergique à tout autre inhibiteur de l'ECA, à d'autres diurétiques thiazidiques ou aux sulfamides.
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'œdème de Quincke (gonflement des tissus sous la peau).
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.
- vous avez une sténose de l'artère rénale (rétrécissement des artères à un ou aux deux reins).
- vous souffrez d'hypotension (pression artérielle basse).
- vous avez pris ENTRESTO® (sacubitril et valsartan) au cours des 36 dernières heures, ou prenez actuellement ENTRESTO®.
- vous souffrez d'anurie (difficulté à uriner ou à ne pas produire d'urine).
- vous avez de graves problèmes rénaux.
- vous recevez un traitement d'hémodialyse ou d'hémofiltration avec des membranes à haut flux (par exemple, polyacrylonitrile). Ces traitements sont utilisés pour éliminer certaines molécules de le sang.
- vous êtes sous aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran (un traitement utilisé pour éliminer le cholestérol LDL du sang).
- vous avez de graves problèmes de foie.
- vous avez des troubles électrolytiques tels que :
 - hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang),
 - hyponatrémie (faible teneur en sodium dans le sang), ou
 - hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang).
- vous prenez des médicaments contenant de l'aliskiren (tels que RASILEZ®) qui sont utilisés pour réduire les antagonistes de la pression artérielle ou des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et présentant l'une des affections suivantes:
 - diabète avec atteinte des organes cibles
 - maladie du rein
 - niveaux élevés de potassium
 - insuffisance cardiaque associée à une hypotension artérielle

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ. Parlez de tout problème de santé ou de tout problème que vous pourriez avoir, y compris si vous:

- avez des problèmes cardiaques.
- souffrez de diabète.
- avez des problèmes de foie.
- avez des problèmes rénaux.

- subir une greffe de rein.
- êtes allergique à la pénicilline.
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir des vaccins contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer.
- présentent un risque plus élevé de développer un cancer de la peau. Vous pouvez être plus à risque si vous avez la peau claire, si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau ou si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.
- prévoyez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie.
- avez des antécédents d'asthme bronchique.
- avez le lupus érythémateux (une maladie auto-immune) ou la goutte (un type d'arthrite qui provoque des douleurs articulaires).
- avez le phénomène de Raynaud (une condition résultant d'une mauvaise circulation dans les extrémités, comme les doigts et les orteils). Il peut commencer ou s'aggraver.
- souffrez de sclérodermie (une maladie qui peut provoquer un épaississement, un durcissement ou un resserrement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes).
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration.
- suivez un régime pauvre en sel.
- Avez-vous déjà présenté des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou un œdème pulmonaire) suite à la prise de médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide ou certains diurétiques (par exemple, des « pilules d'eau ») ? Si vous éprouvez une forte difficulté à respirer après avoir pris TARO-RAMIPRIL HCTZ, arrêtez le traitement et consultez immédiatement un médecin.

Autres avertissements à connaître:

TARO-RAMIPRIL HCTZ peut causer ce qui suit:

- **Cancer de la peau:** l'hydrochlorothiazide contenu dans TARO-RAMIPRIL HCTZ peut augmenter le risque de développer un cancer de la peau tel qu'un cancer cutané non mélanique (NMSC), un carcinome épidermoïde (SCC) et un carcinome basocellulaire (BCC). Le risque est plus élevé si vous prenez TARO-RAMIPRIL HCTZ depuis de nombreuses années (plus de 3) ou à une dose élevée. Pendant que vous prenez TARO-RAMIPRIL HCTZ:
 - vous devez vérifier régulièrement votre peau pour de nouvelles lésions (par exemple, une bosse, une bosse, une plaie ou une plaque). Ceux-ci sont plus susceptibles de se produire dans les zones les plus exposées au soleil (par exemple, le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos).
 - vous devez limiter votre exposition au soleil, éviter le bronzage en intérieur, et utilisez une protection solaire lorsque vous sortez. Cela comprend l'utilisation d'un écran solaire (SPF 30 ou plus), le port de vêtements de protection et le port d'un chapeau.
 - informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV, ou si vous développez une lésion inattendue.

- **Hypotension (pression artérielle basse):** Le traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ peut provoquer une hypotension. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre état de santé et ajuster votre dose au besoin. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez une augmentation de la transpiration, une sensation de déshydratation, si vous vomissez, ou avoir la diarrhée.
- **Problèmes sanguins:** Le traitement avec des inhibiteurs de l'ECA, comme TARO-RAMIPRIL HCTZ, peut causer:
 - agranulocytose (diminution des globules blancs),
 - neutropénie (diminution des globules blancs), ou
 - leucopénie (diminution des globules blancs).

Si vous remarquez des signes de ces problèmes sanguins, y compris des infections, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Problèmes de foie:** Le traitement avec des inhibiteurs de l'ECA, tels que TARO-RAMIPRIL HCTZ, peut causer des problèmes de foie tels que:
 - hépatite (inflammation du foie),
 - jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), et
 - insuffisance hépatique.

Si vous remarquez des symptômes de problèmes hépatiques, en particulier au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, informez-en votre professionnel de la santé. Vous pouvez également subir des tests pour évaluer votre fonction hépatique avant, pendant et après votre traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ. Cela les aidera à décider si vous devez réduire ou arrêter votre dose.

- **Problèmes rénaux:** Le traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ peut causer des problèmes rénaux entraînant une diminution des urines, une azotémie progressive (taux élevés d'azote dans le sang), une insuffisance rénale ou même la mort. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement vos reins avant et pendant votre traitement. Ils peuvent décider de réduire ou d'arrêter votre traitement.
- **Angio-œdème (gonflement des tissus sous la peau):** Le traitement par des inhibiteurs de l'ECA, comme TARO-RAMIPRIL HCTZ, peut provoquer un œdème de Quincke pouvant mettre la vie en danger. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé à la recherche de signes d'œdème de Quincke. Si vous remarquez un gonflement sur votre corps ou si vous avez de la difficulté à avaler ou à respirer, arrêtez de prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ et informez votre professionnel de la santé immédiatement.
- **Déséquilibre liquidien ou électrolytique:** L'hydrochlorothiazide contenu dans TARO-RAMIPRIL HCTZ peut causer des déséquilibres liquidien ou électrolytiques tels que:
 - hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang),
 - hyponatrémie (faible teneur en sodium dans le sang),

- alcalose hypochlorémique (faible teneur en chlorure dans le sang),
- hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang), et
- goutte aiguë (un type d'arthrite qui provoque des douleurs articulaires).

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

Photosensibilité: Vous pouvez devenir sensible au soleil pendant que vous prenez TARO-RAMIPRIL HCTZ. L'exposition au soleil doit être réduite jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez une photosensibilité. Ils peuvent décider d'arrêter votre traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ.

Problèmes oculaires: l'hydrochlorothiazide contenu dans TARO-RAMIPRIL HCTZ peut causer des troubles oculaires soudains:

- **Épanchement choroïdien** (accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant entraîner des modifications de la vision),
- **Myopie:** (myopie soudaine ou vision floue), et
- **Glaucome** (augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire. Non traité, il peut entraîner une perte de vision permanente).

Si votre vision change, arrêtez de prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ et consultez immédiatement un médecin. Ces troubles oculaires sont liés et peuvent se développer quelques heures à quelques semaines après le début de TARO-RAMIPRIL HCTZ.

Voir le **tableau Effets secondaires graves et que faire à leur sujet**, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves et sur d'autres.

Conduite de véhicules et utilisation de machines: TARO-RAMIPRIL HCTZ peut faire baisser votre tension artérielle et causer des étourdissements, des étourdissements et des évanouissements. Ceux-ci peuvent survenir plus souvent après votre première dose et lorsque votre dose est augmentée. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TARO-RAMIPRIL HCTZ.

Contrôles et tests:

- Vous pouvez avoir des visites régulières avec votre professionnel de la santé, avant, pendant et après votre traitement. Ces tests peuvent être utilisés pour surveiller votre état de santé, comme votre fonction rénale, votre fonction hépatique et le profil de votre sang.
- TARO-RAMIPRIL HCTZ peut affecter le taux de calcium dans votre sang. Votre professionnel de la santé peut arrêter votre traitement par TARO-RAMIPRIL HCTZ avant d'effectuer des tests qui évaluent la fonction de vos glandes parathyroïdes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médecines alternatives.

Les produits suivants peuvent interagir avec TARO-RAMIPRIL HCTZ:

- d'autres médicaments utilisés pour abaisser l'hypertension artérielle tels que la méthyldopa.
- les médicaments appelés diurétiques (« pilule d'eau ») tels que les diurétiques d'épargne potassique et les diurétiques contenant du potassium (par exemple, la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride).
- des médicaments qui augmentent le potassium dans le sang tels qu'un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium et un diurétique d'épargne potassique (un type de « pilule d'eau »).
- médicaments susceptibles de modifier le profil de votre sang, tels que les immunosuppresseurs (utilisés pour réduire la capacité de l'organisme à rejeter un organe transplanté), le procainamide (utilisé pour traiter
- battements cardiaques irréguliers) et médicaments cytostatiques (utilisés pour traiter certains types de cancer).
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels que l'amphotéricine B.
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer tels que le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol tels que les résines d'acides biliaires.
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels que la carbamazépine et le topiramate.
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies peptiques acides comme la carbénoxolone.
- les médicaments appelés laxatifs qui sont utilisés pour ramollir les selles ou aider à aller à la selle.
- les médicaments utilisés pour aider à dormir comme les barbituriques.
- les médicaments utilisés pour aider à réduire la douleur intense tels que les narcotiques.
- vitamines et suppléments minéraux comme le calcium ou la vitamine D.
- médicaments appelés corticostéroïdes utilisés pour traiter les douleurs articulaires, l'enflure et d'autres affections.
- les médicaments utilisés pour traiter le syndrome de West tels que l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).
- médicaments utilisés pour diminuer les effets des allergènes (injections contre les allergies).
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques tels que la digoxine.
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétique) tels que l'insuline, les gliptines (par exemple, sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) et les hypoglycémiantes oraux (utilisés pour abaisser le taux de glucose dans le sang).
- les médicaments qui modifient la vitesse des selles tels que l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- or utilisé pour traiter l'arthrite (gonflement et sensibilité des articulations).

- les médicaments utilisés pour traiter la goutte (un type d'arthrite qui provoque des douleurs articulaires) tels que l'allopurinol, le probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- les médicaments utilisés pour traiter et prévenir les caillots sanguins tels que l'héparine.
- médicaments utilisés pour traiter le lithium, comme dans le traitement des troubles bipolaires.
- médicaments appelés inhibiteurs neutres de l'endopeptidase (NEP). Si vous n'êtes pas sûr,

demandez à votre professionnel de la Santé.

- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, tels que l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib, l'indométacine et l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- les médicaments qui ont le potentiel d'abaisser la tension artérielle tels que les nitrates.
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par exemple, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline).
- les médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires tels que le tubocurare.
- les médicaments connus sous le nom d'agents sympathomimétiques qui réduisent la congestion nasale tels que les médicaments contre la toux et le rhume.
- médicaments appelés inhibiteurs de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus. Ceux-ci sont utilisés pour réduire la capacité du corps à rejeter un organe transplanté ou à traiter certains types de cancer.
- de l'alcool.
- grandes quantités de réglisse.

Comment prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ:

- TARO-RAMIPRIL HCTZ n'est pas destiné au traitement initial.
- Vous devez être stabilisé sous ramipril et hydrochlorothiazide avant de prendre TARO-RAMIPRIL HCTZ. Si votre dose correspond aux doses de TARO-RAMIPRIL HCTZ, votre professionnel de la santé peut vous prescrire TARO-RAMIPRIL HCTZ (au lieu de chaque ingrédient médicamenteux sous forme de comprimé distinct).
- Votre professionnel de la santé décidera de la dose et de la durée de TARO-RAMIPRIL HCTZ pour vous. Ils peuvent commencer avec une faible dose et ajuster lentement la dose au besoin. Prenez TARO-RAMIPRIL HCTZ exactement comme prescrit par votre professionnel de la santé. .
- TARO-RAMIPRIL HCTZ peut être pris avec ou sans aliments. Le ou les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide (environ un demi-verre). NE PAS mâcher ou écraser les comprimés.
- Si TARO-RAMIPRIL HCTZ cause des maux d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.
- Il est recommandé de prendre votre dose quotidienne à peu près à la même heure chaque matin, le matin.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé tout au long de votre traitement et pourra interrompre, réduire ou arrêter votre dose.

Dose habituelle:

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

Surdosage:

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de TARO-RAMIPRIL HCTZ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Au lieu de cela, prenez votre prochaine dose régulière prévue. Ne doublez jamais votre dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-RAMIPRIL HCTZ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant TARO-RAMIPRIL HCTZ. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure:

- difficulté à maintenir votre équilibre en position debout
- toux
- maux d'estomac
- constipation
- rougeur de la peau
- nez qui coule ou bouché
- bronchite (inflammation de la paroi de vos poumons)
- des ganglions lymphatiques enflés
- ulcère de la bouche
- douleur à la langue
- troubles de l'attention
- problèmes de sommeil
- difficultés sexuelles
- impuissance
- libido réduite
- augmentation mammaire chez les hommes
- modifications de l'audition, du goût ou de l'odorat
- perte de cheveux
- mal au dos
- modification oculaire (œil rose, moins de larmoiement, vision jaune)
- inflammation ou hypertrophie des glandes salivaires
- Phénomène de Raynaud (épisodes de diminution du débit sanguin)

Informez votre professionnel de la santé si l'un de ces effets vous affecte gravement.

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
COMMUN			
Hypotension (pression artérielle basse): étourdissements, évanouissements, étourdissements (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout), vision floue, nausées, vomissements ou fatigue	√		
Diminution ou augmentation des taux de potassium dans le sang: battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, sensation générale de malaise, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques interrompus ou de palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement		√	
Cancer de la peau autre que le mélanome: bosse ou tache décolorée sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement; les grumeaux peuvent être rouges/roses, fermes et parfois se transformer en ulcères; et les plaques cancéreuses sont généralement plates et squameuses		√	
Néuralgie (douleur qui suit le trajet du nerf): attaques soudaines de douleur lancinante aiguë et intense		√	
RARE			
Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, effet sur les yeux, démangeaisons, fièvre, respiration sifflante, chute de la tension artérielle ou nausées et vomissements			√
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides)			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur de pression ou de compression entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faible, palpitations ou battements cardiaques irréguliers possibles			√

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau): engourdissement soudain, faiblesse ou picotements du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension ou troubles de la marche et perte d'équilibre			√
Angio-œdème (gonflement des tissus sous la peau): douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements), difficulté à respirer, gonflement du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux de la langue, de la gorge, gonflement du tube digestif provoquant diarrhée, nausées ou vomissements			√
Changements de comportement et d'humeur: dépression (humeur triste qui ne disparaît pas), nervosité, difficultés à dormir ou trop dormir, ou confusion			√
Bronchospasme (lorsqu'il y a un rétrécissement soudain des voies respiratoires): difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux			√
Problèmes rénaux: augmentation ou diminution de la miction, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue, fièvre, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, sang dans les urines, éruption cutanée, prise de poids (par rétention d'eau), perte d'appétit, anomalies résultats des tests sanguins ou changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Problèmes de foie: jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine foncée, douleur ou gonflement abdominal, nausée, vomissement, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle		√	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang): mictions fréquentes, soif et faim, peau sèche, maux de tête, vision floue ou fatigue	√		
Déséquilibre électrolytique: faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	
PEU FRÉQUENT			
Diminution des plaquettes: ecchymoses, saignements, fatigue ou faiblesse		√	

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Diminution des globules blancs: infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs ou symptômes pseudo-grippaux		√	
TRÈS RARE			
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (réaction cutanée sévère): rougeur, cloques et/ou desquamation de vastes zones de la peau			√
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons): essoufflement sévère ou difficulté à respirer, fièvre, faiblesse et confusion.			√
FRÉQUENCE INCONNU			
Troubles oculaires: <ul style="list-style-type: none"> • Myopie: myopie soudaine ou vision floue • Glaucome: augmentation de la pression dans votre yeux ou douleur oculaire • Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil): taches aveugles, douleur oculaire ou vision floue 			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges): fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements cardiaques irréguliers ou teint pâle		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas): douleur abdominale supérieure qui dure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées, vomissements, fièvre, battements cardiaques rapides ou sensibilité au toucher de l'abdomen		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, informez-en votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en:

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour obtenir des renseignements sur la façon de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou alors
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE: Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Stockage:

TARO-RAMIPRIL HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité.

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

Si vous souhaitez plus d'informations sur TARO-RAMIPRIL HCTZ:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie de produit complète qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)); ou en appelant le fabricant Sun Pharma Canada Inc., au **1-866-840-1340**.

Ce dépliant a été préparé par:

Sun Pharma Canada Inc.,
Brampton, ON L6T 1C1

Dernière révision: 05 octobre 2023

Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.