MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr] AG-Ramipril

Capsules de ramipril

Capsules, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg, voie orale

USP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date de révision :
1er septembre 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 504196

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....**3**
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
EFFETS INDÉSIRABLES.....13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....22
SURDOSAGE.....25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....25
STABILITÉ ET CONSERVATION.....28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....**30**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....30
ESSAIS CLINIQUES.....31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....32
TOXICOLOGIE.....34
RÉFÉRENCES.....39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....**41**

PrAG-Ramipril
Capsules de ramipril, USP
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules 1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg 15 mg	Amidon prégélatinisé L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : AG-Ramipril 1,25 mg : contient du dioxyde de titane, de la gélatine, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle, du (p)-hydroxybenzoate de propyle et de l'oxyde de fer jaune. AG-Ramipril 2,5 mg : contient de la carmoisine, du dioxyde de titane, de la gélatine, du jaune soleil, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle, du (p)-hydroxybenzoate de propyle et du ponceau 4R. AG-Ramipril 5 mg : contient du bleu brillant, de la carmoisine, du dioxyde de titane, de la gélatine, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle, du (p)-hydroxybenzoate de propyle et du ponceau 4R. AG-Ramipril 10 mg : contient du bleu brillant, de la carmoisine, du dioxyde de titane, de l'érythrosine, de la gélatine, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle et du (p)-hydroxybenzoate de propyle. AG-Ramipril 15 mg : contient du bleu brillant, du dioxyde de titane, de la gélatine, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle, du (p)-hydroxybenzoate de propyle, de la phloxine et de l'oxyde de fer noir.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AG-Ramipril (ramipril) est indiqué pour :

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

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

AG-Ramipril peut également être essayé comme agent de premier recours chez les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques et/ou de bêtabloquants est contre-indiquée, ou chez les patients présentant des pathologies dans lesquelles ces médicaments entraînent fréquemment des effets indésirables graves.

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

- **Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde,** chez les patients cliniquement stables mais qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire gauche, dans le but d'améliorer les chances de survie et de diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
  On ne dispose pas encore d'une expérience suffisante concernant le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) immédiatement après un infarctus du myocarde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires, Hypotension).

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

AG-Ramipril peut être utilisé pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients âgés de > 55 ans qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'antécédents de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète accompagné de ≥ 1 autre facteur de risque cardiovasculaire :

- hypertension;
- taux élevé de cholestérol total;
- taux faible de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité);
- tabagisme, ou;
- microalbuminurie avérée.

Gériatrie (> 65 ans)
Bien que l'expérience clinique n'ait pas permis d'identifier des différences de réponse entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité au médicament chez certains individus plus âgés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Pédiatrie (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation d'AG-Ramipril n'est pas indiquée chez cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique, ou

œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA.
- Chez les femmes enceintes ou allaitantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).
- Chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).
- Chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables;
- **L'utilisation concomitant de sacubitril/valsartan, sous peine d'accroitre le risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan et l'initiation du traitement par AG-Ramipril. Dans le cas d'un passage d'AG-Ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'arrêt du traitement par ramipril et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan.**
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de
    - diabète sucré (de type 1 ou 2)
    - insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2)
    - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
    - insuffisance cardiaque congestive et présentant une hypotension

  (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).
- En association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients atteints
    - de diabète avec atteinte aux organes cibles
    - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG< 60 mL/min/1,73 m2)
    - d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
    - d'insuffisance cardiaque congestive et présentant une hypotension

  (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).
- En concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactoïdes. De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérèse à lipoprotéines faible densité avec le sulfate de dextrane (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner son décès. Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par AG-Ramipril doit être interrompu le plus tôt possible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Généralités

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du

traitement par le ramipril ou la diminution de la dose. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

Vigilance du patient
AG-Ramipril peut diminuer la vigilance du patient et/ou sa capacité de réaction, particulièrement au début du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

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

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

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

Appareil cardiovasculaire

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

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

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

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

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

AG-Ramipril peut altérer la vigilance et/ou la réactivité du patient, surtout au tout début du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Aviser le patient d'informer un professionnel de la santé s'il éprouve des vertiges, surtout durant les premiers jours de traitement par ramipril. De plus, il faut avertir le patient d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

Système endocrinien et métabolisme

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

Système sanguin

Neutropénie et agranulocytose
Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas graves d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient dus au ramipril. L'expérience acquise avec le médicament révèle que l'incidence de ces cas sont rares. Il convient d'envisager un suivi régulier de la numération leucocytaire, en particulier chez les patients atteints d'une maladie du tissu conjonctif et/ou d'une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %), Sang).

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation).

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

Des augmentations des concentrations d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique ont été signalées avec le ramipril (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant AG-Ramipril présente des symptômes inexpliqués, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par AG-Ramipril doit être envisagé.

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

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

Système immunitaire

Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités
On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril.

On a fait état d'œdème de Quincke menaçant le pronostic vital chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril. L'incidence globale est de 0,1-0,2 %. Un œdème de Quincke impliquant le visage, les extrémités, 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, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé survient ou un œdème de Quincke au visage, aux extrémités, aux lèvres, à la langue ou à la glotte, on doit interrompre le traitement par AG-Ramipril immédiatement; il faut traiter le patient de façon adéquate, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Traitement de l'hypertension essentielle et Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %), Organisme entier).

Un risque accru d'œdème de Quincke est possible lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui peuvent causer l'œdème de Quincke.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)
Le risque d'œdème de Quincke peut être accru chez les patients prenant, en concomitance, un inhibiteur de mTOR (par exemple. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (comme sitagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP). On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie un traitement par un inhibiteur de l'ECA auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de la NEP; et vice versa (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan
La possibilité d'un risque accru d'œdème de Quincke a été signalée lors de l'administration concomitante de sacubitril/valsartan et d'inhibiteurs de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

Un œdème de Quincke (angioœdème), dans lequel on inclut également l'œdème laryngé, peut survenir surtout après l'administration de la première dose de ramipril.

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse
On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (par exemple, celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. L'utilisation d'AG-Ramipril est donc contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane à dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

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

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

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

Considérations per-opératoires

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

Fonction rénale

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

L'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril, ou un ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients hypotendus présentant un diabète sucré (type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou une insuffisance cardiaque congestive (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

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

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

Populations particulières

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

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

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres

malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation crâniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possible. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs.

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

Données chez l'animal
On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles. Les doses utilisées étaient : 10, 100 ou 1000 mg/kg chez les rates (2 500 fois la dose maximale chez l'humain), 0.4; 1,0 ou 2,5 mg/kg chez les lapines (6,25 fois la dose maximale chez l'humain) et 5, 50 ou 500 mg/kg chez les macaques femelles (1 250 fois la dose maximale chez l'humain). Chez les rates, la dose maximale entrainait une diminution de l'apport alimentaire chez la mère qui a eu comme conséquence la diminution du poids à la naissance des petits et d'une diminution de poids en développement durant la période d'allaitement. Chez les lapines, il y a eu mortalité chez la mère (moyenne et haute dose) et réduction du poids corporel. Chez les macaques femelles, il y a eu mortalité chez la mère (moyenne et haute dose), vomissements et réduction du poids corporel.

Femmes qui allaitent
On a pu observer la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'utilisation d'AG-Ramipril est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation d'AG-Ramipril n'est pas indiquée dans cette population de patients.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de surveiller périodiquement la numération leucocytaire en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie. Une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients

- qui présentent une insuffisance rénale ou;
- qui présentent une maladie du collagène préexistante (par exemple, un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou;
- qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance de la fonction rénale

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

Une surveillance particulièrement étroite est nécessaire chez les patients présentant :

- une insuffisance cardiaque;
- une atteinte rénovasculaire sténose athéroscléreuse de l'artère rénale (AS-RAS) et dysplasie fibromusculaire (FMD)). Chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale ayant une incidence hémodynamique.
- une sténose artérielle : même une légère augmentation de la créatinine sérique peut indiquer une perte unilatérale de la fonction rénale.
- une atteinte de la fonction rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein;
- patients âgés.

Surveillance des concentrations d'électrolytes

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été les maux de tête (15,1 %); les étourdissements (3,7 %); l'asthénie (3,7 %); les douleurs thoraciques (2,0 %); les nausées (1,8 %); l'œdème périphérique (1,8 %); la somnolence (1,7 %); l'impuissance (1,5 %); les éruptions cutanées (1,4 %); l'arthrite (1,1 %); la dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement en raison des effets indésirables chez 0,8 % des patients traités par le ramipril. Environ 1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs réalisés en Amérique du Nord ont dû interrompre leur traitement en raison de la toux.

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

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

Effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans un contexte très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques permettent d'identifier les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Hypertension essentielle
On a évalué l'innocuité du ramipril chez plus de 4 000 patients hypertendus. Environ 500 patients âgés ont participé à des essais comparatifs. L'innocuité à long terme a été évaluée chez près de 700 patients traités durant 1 an ou plus. L'incidence des effets indésirables n'était pas plus élevée chez les patients âgés recevant la même dose quotidienne. La fréquence générale des effets indésirables n'était ni reliée à la durée du traitement ni à la dose quotidienne totale.

Dans le cadre des essais cliniques contre placebo réalisés en Amérique du Nord, portant sur le traitement de l'hypertension par le ramipril administré en monothérapie (n=972), on a signalé les effets indésirables graves suivants : hypotension (0,1 %), infarctus du myocarde (0,3 %), accident vasculaire cérébral (0,1 %), œdème (0,2 %), syncope (0,1 %). Parmi tous les patients d'Amérique du Nord ayant pris du ramipril (n=1 244), l'œdème de Quincke est survenu chez 0,1 % des patients traités par le ramipril en association avec un diurétique.

Au cours des essais cliniques auxquels ont participé des patients hypertendus sous ramipril en monothérapie pendant au moins 1 an (n=651), les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : maux de tête (15,1 %), étourdissements (3,7 %), asthénie (3,7 %), douleurs thoraciques

(2,0 %), nausées (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), somnolence (1,7 %), impuissance (1,5 %), éruptions cutanées (1,4 %), arthrite (1,1 %), dyspnée (1,1 %). On a dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables chez 5 patients (0,8 %).

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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

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

Tableau 1 : Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables pouvant être/probablement liés au médicament dans l'étude de la mortalité contrôlée par placebo (AIRE)

Effet indésirable	Ramipril (*n* = 1004)	Placebo (*n* = 982)
Hypotension	10,7	4,7
Augmentation de la toux	7,6	3,7
Étourdissements, vertiges	5,6	3,9
Nausées, vomissements	3,8	1,9
Angine de poitrine	2,9	2,0
Hypotension orthostatique	2,2	1,4
Syncope	2,1	1,4
Insuffisance cardiaque	2,0	2,2
Insuffisance cardiaque grave ou résistante	2,0	3,0
Infarctus du myocarde	1,7	1,7
Vomissements	1,6	0,5
Maux de tête	1,2	0,8
Anomalie de la fonction rénale	1,2	0,5
Douleurs thoraciques anormales	1,1	0,9
Diarrhée	1,1	0,4

Tableau 2: Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables graves pouvant être liés au médicament dans l'étude de la mortalité contrôlée par placebo (AIRE)

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

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

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

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

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

Effets indésirables peu courants du médicament (<1%)

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

Organisme entier : œdème de Quincke

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

sténose vasculaire.

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

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

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

Appareil digestif : inconfort abdominale, douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques suggérant une pancréatite), anorexie, constipation, diarrhée, troubles digestifs, diminution de l'appétit, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, gastrite, gastroentérite, glossite, augmentation des concentrations d'enzymes pancréatiques, augmentation de la salivation, œdème de Quincke de l'intestin (angioœdème intestinal), nausées, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), altération du goût et de l'odorat, douleurs abdominales supérieures, vomissements.

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

Atteintes hépatobiliaires : insuffisance hépatique, augmentation du niveau d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée; dans des cas isolés, des lésions hépatiques (y compris d'insuffisance hépatique aiguë) peuvent survenir. Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à un syndrome qui commence par un ictère cholestatique, et évolue en nécrose hépatique fulminante, parfois qui mène au décès.

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

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

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

Un ensemble de symptômes a été signalé, pouvant inclure de la fièvre, une vascularite, des myalgies, des arthralgies/arthrites, une accélération de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS), une éosinophilie et une leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent également survenir.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

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

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

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

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

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

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

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

Appareil digestif : stomatite aphteuse

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

Atteintes hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique ou cytolytique, hépatite (les cas fatals ayant entraîné le décès ont été exceptionnels), des cas isolés de lésions hépatiques (y compris d'insuffisance hépatique aiguë) peuvent se produire.

Modifications des résultats d'analyses de laboratoire : diminution du taux de sodium dans le sang.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
ENTRESTO (sacubitril/valsartan)	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO (sacubitril/ valsartan) est	L'utilisation concomitante avec ENTRESTO[MD] (sacubitril/valsartan) est contre-indiquée.

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
		contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan du début du traitement par AG-Ramipril. Dans le cas d'un passage d'AG-Ramipril au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de ramipril et le début du traitement par le sacubitril/valsartan (voir CONTRE-INDICATIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Acénocoumarol	EC	Dans le cadre d'une étude d'interaction pharmacodynamique en double aveugle, contrôlée par placebo et à doses multiples, menée auprès de 14 patients souffrant d'hypertension modérée et recevant à la fois du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol, aucune modification significative n'a été observée au niveau de la tension artérielle, du temps de thrombotest et des facteurs de coagulation.	
Agents provoquant la libération de rénine	C	Augmentation de l'effet antihypertenseur	Les agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (comme les diurétiques) augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
Agents augmentant le taux de potassium sérique	EC	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une augmentation du potassium sérique peut survenir	L'administration de diurétiques épargneur potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres produits médicinaux qui peuvent augmenter la kaliémie, ne doit être réservée qu'aux cas d'hypokaliémie avérée. De plus, il faut les administrer avec prudence et mesurer fréquemment la concentration sérique de potassium, parce que ces agents peuvent entraîner une augmentation significative, parfois grave, de celle-ci. Les substituts de sel qui contiennent du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir également Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens).
Alcool	C	Augmentation de la vasodilatation.	L'alcool peut potentialiser l'effet duramipril.
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin	T	Probabilité accrue de réactions hématologiques.	
Antiacides	EC	Dans le cadre d'un essai croisé ouvert avec randomisation à dose unique mené chez 24 hommes, il a été établi que la biodisponibilité du ramipril et	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
		le profil pharmacocinétique du ramiprilate n'étaient pas affectés par l'administration concomitante d'un antiacide à base d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium.	
Antidiabétiques (par exemple, l'insuline et les sulfonylurées)	EC	L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques.	Il est recommandé de procéder à une surveillance particulièrement étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.
Traitement diurétique concomitant	EC	Chez les patients qui prennent concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement chez ceux qui ont amorcé un traitement diurétique récemment, on peut parfois observer une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement.	On peut réduire au minimum les risques d'hypotension après l'administration de la première dose d'AG-Ramipril soit en interrompant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant de commencer le traitement par AG-Ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ d'AG-Ramipril et soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique.
Thérapie de désensibilisation		Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	Il est présumé que cet effet pourrait également se produire en relation avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Dans le cadre d'un essai clinique ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.	
Inhibiteurs de la DDP-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 (angioœdème).	On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie un traitement par AG-Ramipril chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou *vice versa* (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités)
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des	EC, C		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, y compris AG-Ramipril, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
médicaments contenant de l'aliskirène			diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation d'AG-Ramipril en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS). De plus, la co-administration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).
Or	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril	
Héparine	T	Une élévation de la concentration sérique de potassium est possible.	
Lithium	EC	On a observé une augmentation de la concentration sérique de lithium ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	Il faut administrer ces médicaments avec prudence, et on recommande de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium. L'administration concomitante d'un diurétique peut augmenter davantage le risque d'intoxication au lithium.
Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)	C	On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (cible mammalienne des inhibiteurs de la rapamycine).	On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie AG-Ramipril auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou *vice versa* (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités).
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer de l'œdème de Quincke. Ce risque peut augmenter avec l'emploi concomitant d'un inhibiteur d'endopeptidase neutre	On doit faire preuve de prudence lorsqu'on initie AG-Ramipril auprès de patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou *vice versa* (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke – tête, cou ou extrémités).

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaire
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS augmente le risque d'atteinte rénale et peut causer une hausse du potassium sérique	Éviter dans la mesure du possible. Sinon, il est recommandé de surveiller de près la créatinine sérique, le potassium et le poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale. Augmenter la dose au besoin ou cesser le traitement par les AINS.
Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (comme les dérivés nitrés)	T	Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.	
Sel	T	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur.	
Vasopresseurs sympathomimétiques		Ces agents peuvent réduire l'effet antihypertenseur du ramipril.	Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle.
Warfarine	EC	L'administration concomitante de ramipril et de warfarine n'a pas altéré l'effet anticoagulant de cette dernière.	

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les capsules doivent être avalées en entier. NE PAS ouvrir, couper, écraser ou mâcher les capsules.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hypertension essentielle

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

Monothérapie

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

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

diurétique au traitement. Il se peut qu'il soit ensuite possible de diminuer la dose d'AG-Ramipril.

Traitement diurétique concomitant
Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après l'administration de la dose de départ de ramipril et elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui reçoivent un traitement diurétique concomitant. Si possible, il faut arrêter l'administration du diurétique durant 2-3 jours avant de commencer le traitement par AG-Ramipril afin de diminuer le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, il faut administrer une dose de départ de 1,25 mg d'AG-Ramipril et exercer une étroite surveillance médicale durant plusieurs heures et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée. La posologie d'AG-Ramipril doit par la suite être ajustée (tel que nous l'avons décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Utilisation en présence d'insuffisance rénale
Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73m^2 (créatinine sérique > 2,5 mg/dL), on recommande de commencer le traitement par AG-Ramipril avec une dose de départ de 1,25 mg 1 fois par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à ce qu'on atteigne la dose quotidienne totale maximale, soit 5 mg. Chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73m^2), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 2,5 mg d'AG-Ramipril.

Utilisation en présence d'insuffisance hépatique
La réponse au traitement par AG-Ramipril peut être augmentée ou diminuée. Chez ces patients, le traitement doit donc être instauré uniquement sous étroite surveillance médicale. La dose quotidienne maximale permise dans de tels cas est de 2,5 mg.

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

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

En raison du risque d'œdème de Quincke avec l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan, AG-Ramipril ne doit pas être débuté avant un délais d'au moins 36 heures depuis la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques

présentent un risque accru d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants :
− après l'administration de la première dose d'AG-Ramipril;
− après chaque première augmentation de la dose d'AG-Ramipril,
− après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou;
− après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association.

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

Utilisation en présence d'insuffisance rénale
Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m2 de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'AG-Ramipril, 1 fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 2,5 mg de ramipril, soit 1,25 mg 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance.

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

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

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

Utilisation en présence d'insuffisance rénale et hépatique
Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'insuffisance rénale, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'insuffisance hépatique, la réponse au traitement par AG-Ramipril peut être augmentée ou

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

SURDOSAGE

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

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

Prise en charge
Les principales mesures de détoxication consistent notamment en un lavage gastrique et en l'administration d'agents adsorbants ou de sulfate de sodium (si possible dans les 30 minutes suivant l'ingestion). En présence d'une hypotension, on doit envisager l'administration d'un antagoniste α1-adrénergique (par exemple, norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide), laquelle n'est généralement offerte que par quelques laboratoires de recherche, en plus d'assurer la correction des déficits hydrique et sodique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, chez les patients stabilisés ayant subi un infarctus du myocarde aigu et présentant une insuffisance cardiaque cliniquement confirmée, ainsi que dans la prise en charge des patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires.

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

L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. Cette dernière stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse de la concentration d'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de la

vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la concentration d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation du potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperkaliémie et utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique). La diminution de la concentration d'angiotensine II se traduit par l'absence de rétroaction inhibitrice sur la sécrétion de rénine par les reins, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

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

Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

Absorption

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

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

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie de 2 à 4 heures. Le ramiprilate passe par 2 phases d'élimination, en raison de la puissance de sa liaison à l'ECA et de la lenteur avec laquelle il se dissocie de l'enzyme. Pendant la phase d'élimination apparente, le médicament a une demi-vie de 9 à 18 heures, alors que celle-ci est prolongée jusqu'à plus de 50 heures pendant la phase terminale d'élimination. Après de multiples doses quotidiennes de 5 à 10 mg de ramipril, la demi-vie des concentrations de ramiprilate était de 13 à 17 heures, mais a été considérablement prolongée à une dose de 2,5 mg (27 à 36 heures).

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

Distribution

Après son absorption, le ramipril est rapidement hydrolysé dans le foie, ce qui conduit à la formation

de son métabolite actif, le ramiprilate. La concentration plasmatique maximale de ramiprilate est atteinte de 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament. La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate est de 56 %.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

Insuffisance rénale
On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de leurs métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 40 mL/min/1,73 m^2, on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver AG-Ramipril dans son emballage d'origine à température ambiante (15-30 °C). Protéger de la lumière et de l'humidité, et ne pas l'utiliser pas au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules

Composition
Les capsules AG-Ramipril à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg contiennent l'ingrédient actif ramipril en quantités respectives de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg.

L'ingrédient non médicinal de toutes les concentrations d'AG-Ramipril est : amidon prégélatinisé.

Composition de la capsule
AG-Ramipril à 1,25 mg contient : dioxyde de titane, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et oxyde de fer jaune.
AG-Ramipril à 2,5 mg contient : carmoisine, dioxyde de titane, gélatine, jaune soleil, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et ponceau 4R.
AG-Ramipril à 5 mg contient : bleu brillant, carmoisine, dioxyde de titane, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et ponceau 4R.
AG-Ramipril à 10 mg contient : bleu brillant, carmoisine, dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle et (p)-hydroxybenzoate de propyle.
AG-Ramipril à 15 mg contient : bleu brillant, dioxyde de titane, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle, phloxine et oxyde de fer noir.

AG-Ramipril est présenté en capsules de gélatine dure dans les concentrations suivantes :
1,25 mg : Capsules de gélatine dure jaunes/blanches de taille « 4 », portant l'inscription « 1.25 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

2,5 mg : Capsules de gélatine dure orange/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 2.5 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

5 mg : Capsules de gélatine dure marron/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 5 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

10 mg : Capsules de gélatine dure bleues/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 10 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

15 mg : Capsules de gélatine dure bleues/grises, de taille « 3 », portant l'inscription « 15 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'un mélange blanc à blanc cassé.

Les capsules AG-Ramipril de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg sont disponibles en cartons de 30 capsules (3 plaquettes alvéolées de 10 capsules) et les capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg sont aussi disponibles en bouteilles de polyéthylène blanches à haute densité (PEHD) de 100 et 500 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

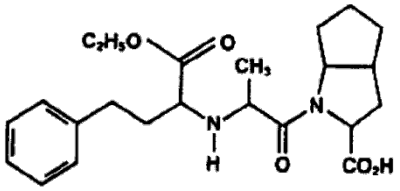
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ramipril

Nom chimique : 2-[N-[(S)- 1 -éthoxycarbonyl-3 -phénylpropyl]-L-alanyl]-(1 S,3 S,5S)-2-azabicyclo[3 .3 .0]octane-3-acide carboxylique

Structure moléculaire :



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

Masse moléculaire : 416,52 g/mol

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline, blanche ou blanc cassé dont le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C. Légèrement soluble dans l'eau, et hautement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires

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

− hypertension ;
− taux élevé de cholestérol total ;
− faible taux de cholestérol HDL ;
− tabagisme ou ;
− microalbuminurie documentée.

Ont été exclus de l'étude les patients :

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

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

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

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

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, en double aveugle, à dose unique (1 × 5 mg de ramipril), croisée et bidirectionnelle, a été menée sur des capsules AG-Ramipril (Angita Pharma Inc.) et des capsules ALTACE® (Sanofi-Aventis Canada Inc.) a été menée auprès de 30 participants adultes de sexe masculin en bonne santé, et à jeun.

Les données comparatives de biodisponibilité issues des 29 participants inclus dans l'analyse

statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Ramipril (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng.h/mL)	49,02 52,91 (40,28)	51,81 57,09 (45,57)	94,4	86,8 – 102,7
ASC_I (ng.h/mL)	49,94 53,88 (40,03)	53,19 58,46 (44,71)	93,7	86,0 - 102,0
C_{max} (ng/mL)	36,89 38,80 (28,92)	34,52 36,74 (35,84)	106,7	97,7 - 116,6
T_{max}[3] (h)	0,50 (0,25 – 2,00)	0,75 (0,50 – 2,50)		
$T_{½}$[4] (h)	2,13 (27,47)	3,12 (157,10)		

[1]Capsules AG-Ramipril (ramipril) de 5 mg (Angita Pharma Inc.)

[2]Capsules ALTACE® (ramipril) de 5 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.)

[3]Exprimée uniquement sous forme de médiane (étendue) seulement

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Tableau 5 : Mécanisme d'action

Étude	**Espèce**	**N^bre par groupe**	**Voie d'administration**	**Dose**	**Résultats**
Inhibition de l'effet hypertenseur de l'angiotensine I après l'administration orale de ramipril	Rat Chien	*n* = 6 *n* = 3	Orale orale	0,1 0,3 1,0 mg/kg	On a observé une inhibition proportionnelle à la dose qui a duré plus de 6 heures.
Effet du prétraitement par le ramipril sur les changements de la TA induits par l'administration i.v. d'angiotensine I, d'angiotensine II et de sympathomimétiques	Rat	*n* = 5 ou *n* = 6	orale	1,0 mg/kg	Les effets de l'angiotensine I et des sympathomimétiques à action indirecte sont inhibés, alors que les effets de l'angiotensine II et des sympathomimétiques à action directe ne sont pas altérés par le ramipril.

Étude	Espèce	N^{bre} par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effet du ramipril sur des chiens présentant un déficit sodique (provoqué par l'administration de furosémide)	Chien	*n* = 6	orale	10 mg/kg	L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique induite par le ramipril est accrue par le furosémide; le ramipril n'a pas d'effet sur la fréquence cardiaque
Inhibition *in vitro* de l'ECA par le ramipril	Poumon de lapin		*in vitro*		IC_{50} = 26 ± 8 nmol/L
Effet du ramipril et du captopril sur le débit sanguin rénal, la résistance du système vasculaire rénal et la tension artérielle	Rat	*n* = 5	intra-artérielle	0,1 mg/kg	Le ramipril a causé une augmentation du débit sanguin rénal et une diminution de la résistance du système vasculaire rénal plus importantes que celles observées lors de l'administration d'une dose 10 fois plus élevée de captopril; le captopril a entraîné une diminution de la TA générale, mais pas le ramipril.

Tableau 6 : Effets sur la tension artérielle

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

Modèle d'hypertension	Espèce	N^bre par groupe	Voie d'administration	Dose	Durée du traitement	Résultats
Libération d'un pédicule rénal obstrué	Rat	n = 6	orale	0,1 mg/kg	aiguë	L'hypertension a été totalement évitée

Tableau 7 : Pharmacocinétique et biodisponibilité

Paramètre de l'étude (après administration orale de ramipril)	Résultats		
	Rat (2 mg/kg)	Chien (2 mg/kg)	Humain (10 mg)
Absorption gastro-intestinale de ramipril marqué au C^{14}	56 %	43 %	56 %
Concentrations sanguines maximales de radioactivité	0,5 h	0,5 à 1 h	0,3 h
$t_{1/2}$ plasmatique de radioactivité	0,6 h	1,0 et 3,8 h (diphasique)	0,5 et 2,9 h (diphasique)
Distribution de la radioactivité	Forte concentration dans le foie, les reins et surtout les poumons. Concentration totale pour le fœtus : 0,05 % dans le lait maternel : 0,25%	-	-
Liaison aux protéines sériques (plage de concentrations de 0,01 à 10 mcg/mL	ramipril : - ramiprilate : 41 %	ramipril : 72 % ramiprilate : 47 %	ramipril : 73 % ramiprilate : 56 %
Métabolisme	Ramipril métabolisé en ramiprilate	Ramipril métabolisé en ramiprilate et en dicétopipérazines inactif	
Excrétion de la radioactivité	urine : 26 % fèces : 71 % $t_{1/2}$ (les 2) : 1,6 à 4,8 h et 23 à 42 h	urine : 15 % $t_{1/2}$: 9,3 h fèces : 79 % $t_{1/2}$: 8 h	urine : 56 % $t_{1/2}$: 7,2 et 127 h fèces : 40 % $t_{1/2}$: 11 et 110 h

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau ci-dessous présente par espèce les DL_{50} obtenues en administrant du ramipril par voies orale et intraveineuse (i.v.).

Tableau 8 : Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL50
Orale	Souris	Mâle	10 933 mg/kg
		Femelle	10 048 mg/kg
	Rat	Mâle	> 10 000 mg/kg
		Femelle	> 10 000 mg/kg
	Chien	Mâle	> 1 000 mg/kg
Intraveineuse	Souris	Mâle	1 194 mg/kg

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL50
		Femelle	1 158 mg/kg
	Rat	Mâle	688 mg/kg
		Femelle	609 mg/kg

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

Tableau 9 : Toxicité chronique

Espèce	Durée du traitement	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Souris	28 jours 90 jours	2 M, 2 F 2 M, 3 F	Orale	1 000	Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du taux de réticulocytes et hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.
Rat	30 jours	10 et 15 M 10 et 15 F	Orale	2,5, 80, 2500	À toutes les doses : baisse du poids corporel, diminution du poids du foie, augmentation du poids des reins. À ≥ 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur. À 2 500 mg/kg/jour : diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de la concentration de bilirubine; augmentation de l'azote uréique du sang (BUN).

Espèce	Durée du traitement	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'admini-stration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Rat	3 mois	10 et 15 M 10 et 15 F	Orale	2,5, 80, 500	À toutes les doses : Baisse du chlorure et de la transaminase glutamique-oxalo-acétique (GOT), augmentation du phosphore et de l'azote uréique du sang (AUS). À 80 mg/kg/jour : diminution du poids du cœur, du foie et de la prostate, augmentation du poids des reins, atrophie de certains segments des tubules rénaux et augmentation de la créatinine sérique. À 500 mg/kg/jour : diminution du poids corporel et du poids du cœur, augmentation du poids des reins et des surrénales. Diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et augmentation de la concentration de bilirubine. Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux. Nécrose modérée de la muqueuse gastrique.
Rat	3 mois	10 M 10 F	Orale	500, 1/3 solution de Ringer à boire	Augmentation du nombre de segments atrophiés des tubules rénaux.
Rat	6 mois	10 et 20 M 10 et 20 F	Orale	0,1, 0,25, 3,2, 40, 500	À toutes les doses : augmentation de la bilirubine sérique, diminution du poids du cœur. À ≥ 40 mg/kg/jour : augmentation du poids des reins, diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN). Atrophie du tube contourné distal, formation de coussinets fibromusculaires de nature non évolutive dans la tunique musculaire muqueuse de l'estomac.
Rat	6 mois	20M, 20F	Orale	3.2, 40, 500, 1/3 solution de Ringer à boire	À toutes les doses : Formation de coussinets fibromusculaires ou solitaires dans la tunique musculaire muqueuse de la grosse tubérosité de l'estomac.

Espèce	Durée du traitement	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'admini-stration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	20-25 M 20-25 F	Orale	0,25, 3,2 40, 500	À ≥ 3,2 mg/kg/jour : coussinets fibromusculaires dans la muqueuse du fond de l'estomac, atrophie localisée du cortex rénal, en partie accompagnée de kystes. À ≥ 40 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, présence de cellules de l'épithélium urinaires, diminution du poids du cœur et augmentation du poids des reins et des surrénales.
Chien	30 jours	2 M, 2 F	Orale	3,2, 32	Aucun signe de pathologie.
Chien	3 mois	3 et 4 M 3 et 4 F	Orale	3,2, 32, 320	À 320 mg/kg/jour : anémie, élévation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, altération de l'érythropoïèse et hyperplasie juxtaglomérulaire.
Chien	6 mois	6 M, 6 F	Orale	3,2, 32, 320	À 32 mg/kg/jour : anémie, hyperplasie juxtaglomérulaire. À 320 mg/kg/jour : diminution du poids corporel, augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique, atrophie du tube contourné distal avec infiltration lymphocytaire, anémie et hyperplasie
Chien	12 mois	6 M, 6 F	Orale	2,5, 25, 250	À toutes les doses : diminution du poids corporel. À ≥ 25 mg/kg/jour : anémie et leucopénie, altération de l'érythropoïèse, augmentation des dépôts d'hémosidérine dans le foie et la rate, hyperplasie juxtaglomérulaire. À 250 mg/kg/jour : augmentation de l'azote uréique du sang (BUN) et de la créatinine sérique.
Singe	6 mois	4 et 5 M 4 et 5 F	Orale	0,5, 16, 500	À ≥ 16 mg/kg/jour : élévation de l'azote uréique du sang (BUN), hyperplasie juxtaglomérulaire et diminution du poids corporel. À 500 mg/kg/jour : diarrhée, anémie, élévation de la créatinine sérique, présence de quelques cylindres, leucocytes et cellules épithéliales urinaires.
Singe	6 mois	5 M 5 F	Orale	2, 8	Aucun signe de pathologie.

Tableau 10 : Reproduction et tératologie

Espèce	N^bre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat (Wistar)	32 M, 32 F	5, 50, 500	M 60 jours avant l'accouplement F du 14e jour avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation	À ≥ 50 mg/kg/jour : élargissement du bassinet du rein chez les parents, coloration brun pâle du tissu rénal et dilatation du bassinet du rein chez les nouveau-nés. À 500 mg/kg/jour : coloration blanc jaune et induration de la partie médullaire du rein chez les parents. Fertilité normale.
Rat (Wistar)	20 F	10, 100, 1 000	Du 7e au 17e jour de la gestation	À 1000 mg/kg/jour : diminution de la consommation de nourriture chez les mères. Diminution du gain pondéral chez les petits. Région circulaire non ossifiée dans l'os sus-occipital chez 1 petit; difformité de l'omoplate droite chez 1 petit. Aucun effet tératogène.
Rat (Wistar)	20 et 30 F	0,32, 1,25, 5, 10, 100, 1 000	Du 17e jour de la gestation jusqu'au 21e jour de la lactation	À ≥ 100 mg/kg/jour : diminution du poids corporel gestationnel des petits; jusqu'au 21e jour, élargissement du bassinet du rein jusqu'à l'hydronéphrose avec coloration brun pâle de la médullaire et du cortex rénaux.
Rat (Sprague-Dawley)	20 F	100	Du 17e jour de la gestation jusqu'au 21e jour de la lactation	Chez les petits : élargissement du bassinet du rein et coloration brun pâle du tissu rénal.
Lapin (himalayen)	15 F	0,4, 1, 2,5	Du 6e au 18e jour de la gestation	À 0,4 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 hernie diaphragmatique chez 1 fœtus. À 1 mg/kg/jour : 1 avortement, 1 mise bas prématurée, mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux. Un fœtus mort avec possibilité d'hydrocéphalie. À 2,5 mg/kg/jour : mort de 2 animaux, aucun gain pondéral chez les animaux, hernie diaphragmatique chez 1 fœtus, aplasie de la première cervicale et aplasie d'une vertèbre thoracique et d'une paire de côtes chez 1 fœtus.
Macaque (cynomolgus)	4 et 13 F	5, 50, 500	Du 20e au 25e jour de la gestation	À toutes les doses : Aucun signe de tératogénèse. À 5 mg/kg/jour : 2 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. À 50 mg/kg/jour : mort de 1 animal, 3 avortements, 7 diarrhées, 2 vomissements, 10 pertes de poids. À 500 mg/kg/jour : mort de 3 animaux, 1 avortement, 4 pertes de poids, 4 vomissements, 4 diarrhées.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, et al. Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S153-S156.

2. Burris JF. The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S131-S133.

3. Carré A, Vasmant D, Elmalem J, et al. Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S141-S143.

4. Heidbreder K, Froer K-L, Bauer B et al. Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S169-S173.

5. Hosie J and Meredith P. The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2):S125-S127.

6. Lenox-Smith AJ, Street RB and Kendall FD. Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl.2): S150-S152.

7. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. Br J Clin Pharmacol 1985, 20: 27-35.

8. McCarron D and The Ramipril Multicenter Study Group. 24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects. Clin Cardiol 1991, 14: 737-742.

9. Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. J of the Arkansas Medical Society, February 1992, 88(9): 437-440.

10. Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE-inhibitor Ramipril. (Translation) Therapiewoche Österreich 1992, 7: 112-119.

11. Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S122-S124.

12. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S134-S136.

13. Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl. 2): S128-S130.

14. Schreiner M, Berendes B, Verho M, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S137-S140.

15. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, et al. Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study. J of Cardiovascular Pharmacology 1991, 18(Suppl 2): S144-S146.

16. Vierhapper H, Witte U, Waldhausl W. Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498. J Hypertens 1986, 4: 9-11.

17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-risk Patients. N Engl J Med 2000; 342:145-153.

18. PrALTACE® (Capsules de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, et 15 mg), numéro de contrôle de la présentation 239641, Monographie de produit, Bausch Health Canada Inc., 2021-01-08.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr AG-Ramipril
Capsules de ramipril, USP
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg

Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre AG-Ramipril et à chaque fois que vous renouvelez votre prescription. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AG-Ramipril. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d'AG-Ramipril.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Patients atteints d'hypertension (tension artérielle élevée)
AG-Ramipril abaisse la tension artérielle. Il peut être administré seul ou en association avec un diurétique (« pilule d'eau »).

Après une crise cardiaque récente
AG-Ramipril réduit l'effort que doit fournir votre cœur pour pomper le sang. Cela permet de compenser la diminution de la puissance de pompage qui peut résulter de votre infarctus. Il a été démontré que le ramipril améliore la survie et réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients désormais cliniquement stables et en phase de convalescence après un infarctus récent.

Patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires
Votre médecin vous a prescrit AG-Ramipril parce que :

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

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

Adopter un mode de vie sain

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

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

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme, sans manifestation de symptômes. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez, des complications graves de la maladie peuvent survenir. Vous devez donc continuer à prendre AG-Ramipril régulièrement, comme votre médecin vous l'a prescrit.

Le volet « mode de vie » de votre traitement est aussi important que votre médicament. En travaillant de concert avec votre médecin, vous pouvez contribuer à réduire le risque de complications sans avoir à trop modifier votre mode de vie.

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

Effets de ce médicament :
AG-Ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On peut reconnaître les inhibiteurs de l'ECA car le nom de leur ingrédient actif se termine par « **PRIL** ».

AG-Ramipril dilate les vaisseaux sanguins afin de réduire la tension artérielle, tout comme le fait un tuyau d'arrosage qui réduit la pression de l'eau.

Ce médicament ne guérira pas votre maladie, mais vous aidera à la contrôler. Il est donc important que vous poursuiviez assidument votre traitement par AG-Ramipril même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AG-Ramipril si :

- Vous êtes allergique au ramipril ou à un des ingrédients entrant dans la composition du médicament.

- Vous avez déjà souffert d'une réaction appelée œdème de Quincke (angioœdème), avec enflure des mains, des pieds, des chevilles, ou du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge ou si vous avez soudainement de la difficulté à respirer ou à avaler, après avoir pris un inhibiteur de l'ECA ou pour une raison inconnue. Assurez-vous d'en informer votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous avez déjà eu une telle réaction.
- On vous a diagnostiqué un œdème de Quincke héréditaire : un risque accru de réaction allergique qui est transmis de génération à génération et qui peut être déclenché par divers facteurs, dont la chirurgie, la grippe ou les interventions dentaires.
- Vous êtes enceinte ou tentez de le devenir. Prendre AG-Ramipril pendant la grossesse peut causer des lésions chez votre bébé et même entrainer son décès.
- Vous allaitez. AG-Ramipril passe dans le lait maternel des femmes.
- Si vous prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), en raison du risque accru de graves réactions allergiques pouvant provoquer l'enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lorsque pris avec AG-Ramipril. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre AG-Ramipril
- Vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des deux).
- Vous souffrez d'hypotension (basse pression).
- Vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- Si vous prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (par exemple Rasilez®) et que vous présentez une des affections suivantes :
  - diabètes
  - maladie rénale
  - taux élevés de potassium
  - insuffisance cardiaque associée à une hypotension
- Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre hypertension, ou un autre inhibiteur de l'ECA **et** que vous êtes atteint d'une des affections suivantes :
  - diabète avec lésions aux organes cibles
  - maladie rénale
  - taux élevés de potassium
  - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle

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

L'ingrédient médicinal actif :
Ramipril

Les ingrédients non médicinaux sont :
Amidon prégélatinisé.

L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants :

AG-Ramipril à 1,25 mg contient : dioxyde de titane, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et oxyde de fer jaune.
AG-Ramipril à 2,5 mg contient : carmoisine, dioxyde de titane, gélatine, jaune soleil, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et ponceau 4R.
AG-Ramipril à 5 mg contient : bleu brillant, carmoisine, dioxyde de titane, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle et ponceau 4R.
AG-Ramipril à 10 mg contient : bleu brillant, carmoisine, dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, (p)-hydroxybenzoate de méthyle et (p)-hydroxybenzoate de propyle.
AG-Ramipril à 15 mg contient : bleu brillant, dioxyde de titane, gélatine, du (p)-hydroxybenzoate de méthyle, (p)-hydroxybenzoate de propyle, phloxine et oxyde de fer noir.

AG-Ramipril est disponible sous forme de capsules en gélatine dure aux dosages suivants :

1,25 mg : Capsules de gélatine dure jaunes/blanches de taille « 4 », portant l'inscription « 1.25 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

2,5 mg : Capsules de gélatine dure orange/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 2.5 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

5 mg : Capsules de gélatine dure marron/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 5 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

10 mg : Capsules de gélatine dure bleues/blanches, de taille « 4 », portant l'inscription « 10 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'une poudre homogène blanche à blanc cassé.

15 mg : Capsules de gélatine dure bleues/grises, de taille « 3 », portant l'inscription « 15 » à l'encre noire sur le corps, remplies d'un mélange blanc à blanc cassé.

Les formes posologiques :
Capsules à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

AG-Ramipril ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous prenez AG-Ramipril, cessez de prendre votre médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

AVANT d'utiliser AG-Ramipril consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous :

- Êtes allergique à un médicament utilisé pour faire baisser la tension artérielle, quel qu'il soit.

- Avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un traitement de désensibilisation contre les piqûres d'abeille ou de guêpe.
- Avez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- Avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Avez du diabète
- Avez une maladie du foie. Votre médecin devrait effectuer des analyses sanguines afin d'évaluer votre fonction hépatique avant que vous commenciez à prendre AG-Ramipril et occasionnellement durant votre traitement.
- Avez une maladie des reins. Votre médecin devrait effectuer régulièrement des analyses sanguines afin d'évaluer votre fonction rénale et de mesurer votre taux de potassium dans le sang.
- Avez le phénomène de Raynaud, une maladie causée par une mauvaise circulation sanguine dans les extrémités (les doigts et les orteils). Cette maladie peut apparaître ou s'aggraver avec la prise du médicament.
- Avez un diabète, une maladie du foie ou des reins.
- Êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- Êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhées ou de sudation excessifs.
- Prenez un substitut de sel contenant du potassium, des compléments alimentaires à base de potassium, un diurétique épargneur de potassium (un type spécifique de diurétique : « médicament qui élimine l'eau ») ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium. L'utilisation d'AG-Ramipril en association avec ces médicaments n'est pas recommandée.
- Suivez un régime pauvre en sel.
- Recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Êtes âgé de moins de 18 ans.
- Prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme RASILEZ®, utilisé pour diminuer la tension artérielle. L'association avec AG-Ramipril n'est pas recommandée.
- Prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On peut reconnaître les ARA car le nom de leur ingrédient actif se termine par **« SARTAN ».** L'association avec AG-Ramipril n'est pas recommandée.
- Prenez des médicaments tels que :
    - Temsirolimus et évérolimus (utilisés pour traiter le cancer),
    - Sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe).
    - Sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisé pour traiter le diabète de type II)
    - Un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels qu'AG-Ramipril, avec ce type de médicament peut augmenter vos risques de réactions allergiques (œdème de Quincke). Vous pourriez développer une sensibilité au soleil pendant votre traitement par AG-Ramipril. Vous devez limiter le plus possible votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Si vous devez subir une chirurgie ou recevoir une anesthésie, assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez AG-Ramipril.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines
Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AG-Ramipril. Des étourdissements, des vertiges, ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première prise et lorsqu'il y a augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les compléments alimentaires naturels ou les médicaments alternatifs de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AG-Ramipril :

- Les agents qui augmentent le taux de potassium sérique, tels que les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments et compléments alimentaires à base de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (un type spécifique de diurétiques) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium. L'utilisation d'AG-Ramipril en association avec ces médicaments n'est pas recommandée.
- L'alcool.
- L'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte.
- Les médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, tels que les gliptines (comme sitagliptine).
- Le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- L'or injectable, utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation. Ces médicaments comprennent notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments éliminant l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (par exemple Rasilez®) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Les nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique).
- L'acide acétylsalicylique (aspirine)
- L'héparine, utilisée pour prévenir ou traiter les caillots de sang.
- Les immunosuppresseurs, utilisés pour réduire la capacité de l'organisme à rejeter un organe transplanté.
- Les corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs, et les enflures articulaires ou d'autres affections.

- La procaïnamide, utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers.
- Les médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer.
- Les inhibiteurs de mTOR, utilisés pour réduire la capacité de l'organisme à rejeter la greffe d'un organe transplanté (par exemple, le sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer (comme le temsirolimus, l'évérolimus)
- Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez AG-Ramipril exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre la dose de votre médicament environ à la même heure chaque jour.

Les capsules doivent être avalées en entier. NE PAS ouvrir, couper, écraser ni mâcher les capsules.

Dose habituelle chez l'adulte :
Traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée) : La dose initiale recommandée d'AG-Ramipril est de 2,5 mg une fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

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

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

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'AG-Ramipril, contactez immédiatement votre professionnel de santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre régional antipoison ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la journée, prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose en prenant 2 doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AG-Ramipril peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et il en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence / Effet indésirable / Symptôme		Parlez-en à votre professionnel de santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	**Faible tension artérielle :** Étourdissement, évanouissement, vertiges Peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.		✓	
	Augmentation du taux de potassium dans le sang : Rythme cardiaque irréguliers, faiblesse musculaire, et sensation générale de mal être.		✓	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence / Effet indésirable / Symptôme		Parlez-en à votre professionnel de santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	**Réaction allergique :** Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des bras et des jambes, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
	Atteinte rénale : Changement dans la fréquence des urines, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue.		✓	
	Atteinte hépatique : Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Déséquilibre électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		✓	
Rare	**Diminution des plaquettes :** Ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse		✓	
	Diminution des globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
	Crise cardiaque : Douleur et/ou inconfort à la poitrine, douleur à la mâchoire, aux épaules, d'un bras et/ou du dos, essoufflement, transpiration, vertiges, nausées			✓
	Accident vasculaire cérébral (AVC) : Faiblesse, trouble de l'élocution et de la vue, maux de tête, étourdissement			✓
	Angioœdème (œdème de Quincke) intestinal : douleurs abdominales (avec ou sans nausée et vomissements)			✓

Cette liste d'effets secondaires indésirables n'est pas complète. En cas d'effet secondaire inattendu pendant votre traitement par AG-Ramipril, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver AG-Ramipril dans son emballage d'origine à température ambiante (15–30 ºC). Protéger de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

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

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR EN SAVOIR PLUS SUR AG-RAMIPRIL

- Parlez-en avec professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le consommateur. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 1er septembre 2026