

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ramipril Krka 1,25 mg comprimés
 Ramipril Krka 2,5 mg comprimés
 Ramipril Krka 5 mg comprimés
 Ramipril Krka 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de ramipril.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

1,25 mg comprimés: comprimé blanc à blanc cassés, ronds, biconvexe avec des bords biseautés, porte l'inscription 1.25 sur une côté du comprimé. 6,5 mm de diamètre.

2,5 mg comprimés: comprimé jaune brunâtre, en forme de capsule avec des bords biseautés, portant une barre de cassure à deux côtés. L'un côté du comprimé porte l'inscription 2.5 et l'autre côté l'inscription KRK. Dimensions du comprimé: 8 x 5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

5 mg comprimés: comprimé rose avec des tâches plus foncées et légères peuvent être visibles, en forme de capsule avec des bords biseautés, portant une barre de cassure à deux côtés. L'un côté du comprimé porte l'inscription 5 et l'autre côté l'inscription KRK. Dimensions du comprimé: 8 x 5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

10 mg comprimés: comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule avec des bords biseautés, portant une barre de cassure à deux côtés. L'un côté du comprimé porte l'inscription 10 et l'autre côté l'inscription KRK. Dimensions du comprimé: 8 x 5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension.

Prévention cardiovasculaire: réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant:

- une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou
- diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire

Traitement de la néphropathie:

- Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminuria,
- Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1),

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 1 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde: réduction de la mortalité à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus aigüe du myocarde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Patients traités par diurétique

Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par Ramipril Krka; ceci en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.

Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par Ramipril Krka (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par Ramipril Krka sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La posologie de Ramipril Krka sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible.

Hypertension

La dose sera individualisée selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle tensionnel. Ramipril Krka peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs. (Voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Dose initiale

Ramipril Krka sera débuté graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé pourraient présenter une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Titration et dose d'entretien

La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines de manière à atteindre progressivement la pression artérielle cible; la dose maximale autorisée de Ramipril Krka est de 10 mg par jour. En général, la dose est administrée en une prise quotidienne.

Prévention cardiovasculaire

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Ramipril Krka une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose sera graduellement augmentée. Il est recommandé de doubler la dose au terme d'une à deux semaines de traitement et, au terme de deux à trois semaines supplémentaires, de l'augmenter pour atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg de Ramipril Krka en une prise quotidienne.

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 2 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Traitement de la néphropathie

Chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie:

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Ramipril Krka une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Chez les patients présentant un diabète et au moins un facteur de risque cardiovasculaire

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de Ramipril Krka une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne à 5 mg de Ramipril Krka au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de Ramipril Krka au terme de deux à trois semaines supplémentaires. La dose quotidienne cible est de 10 mg.

Chez les patients présentant une néphropathie non-diabétique telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de Ramipril Krka une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Insuffisance cardiaque symptomatique

Dose initiale

Chez les patients stabilisés sous traitement diurétique, la dose initiale recommandée est de 1,25 mg par jour.

Titration et dose d'entretien

La posologie de Ramipril Krka sera ajustée en doublant la dose toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 10 mg. Deux prises par jour sont préférables.

Prévention secondaire après infarctus aigu du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque

Dose initiale

48 heures après un infarctus du myocarde, chez un patient cliniquement et hémodynamiquement stable, la dose initiale sera de 2,5 mg deux fois par jour durant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 3 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

n'est pas tolérée, une dose de 1,25 mg deux fois par jour sera administrée durant deux jours puis augmentée à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut pas être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté.

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Titration et dose d'entretien

La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.

La dose d'entretien sera répartie en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible.

Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débiter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose.

Populations particulières

Patients ayant une insuffisance rénale

La dose quotidienne chez les patients insuffisants rénaux doit être basée sur la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2):

- en cas de clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour); la dose quotidienne maximale est de 10 mg;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour); la dose quotidienne maximale est de 5 mg;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 ml/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg;
- chez les patients hémodialysés hypertendus: le ramipril est faiblement dialysable; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg; le médicament sera administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)

Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par Ramipril Krka sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de Ramipril Krka.

Personnes âgées

Les doses initiales seront plus faibles, et la titration ultérieure de la dose sera plus graduelle, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles. Une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril sera envisagée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles pour le ramipril sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1, 5.2 et 5.3 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Ramipril Krka chaque jour au même moment de la journée.

Ramipril Krka peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2).

Ramipril Krka doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé.

4.3 Contre-indications

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 4 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les IEC ou les ARA-2)
- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5)
- Sténose artérielle rénale bilatérale significative ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6)
- Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement
- L'association de Ramipril Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Ramipril Krka ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Populations particulières

Grossesse:

Les IEC tels que le ramipril, ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC / ARA-2 ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC/ARA-2 doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Patients à risque particulier d'hypotension

Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement active sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.

Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de:

- patients ayant une hypertension sévère
- patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée
- patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par ex. une sténose de la valve aortique ou mitrale)
- patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel
- patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques)
- patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite
- patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).

- *Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IDM*
 - *Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë*
- La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Personnes âgées
Voir rubrique 4.2.

Chirurgie

Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Une surveillance particulièrement soignée est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Hypersensibilité/angio-oedème

Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8). L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Ramipril Krka. Le traitement par Ramipril Krka ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

En cas d'angioedème, Ramipril Krka doit être arrêté.

Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.

Un angioedème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris ramipril (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de ramipril sera envisagée avant une désensibilisation.

Potassium sérique

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale.

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 6 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge >70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ceux qui prennent d'autres substances actives associées à des augmentations du potassium sérique (par exemple héparine, du triméthoprime ou co-trimoxazole également connu sous le nom de triméthoprime / sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aigue, une acidose métabolique. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Surveillance des électrolytes: Hyponatriémie

Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) et l'hyponatrémie subséquent ont été observés dans quelques patients traités avec le ramipril. Il est conseillé de surveiller le sodium sérique régulièrement chez les personnes âgées et les autres patients à risque d'hyponatriémie.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, ainsi qu'une thrombocytopenie et une anémie, ont été rarement observées, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients des autres races. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets de race noire que chez les sujets des autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

Toux

Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aigue). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 7 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénineangiotensine- aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations contre-indiquées

Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoides sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Médicaments contenant de l'aliskiren: La combinaison de ramipril avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée et il est déconseillé chez les autres patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Diurétiques épargnants potassiques, suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium: bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Ramipril Krka. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de Ramipril Krka avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de Ramipril Krka avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Agents antihypertenseurs (par ex. les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par ex. les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine): une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (voir rubrique 4.2 concernant les diurétiques).

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 8 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de Ramipril Krka: une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine: Probabilité accrue de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).

Sels de lithium: L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. La lithiémie doit être surveillée.

Agents antidiabétiques, y compris l'insuline: Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance glycémique est recommandée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique: Une réduction de l'effet antihypertenseur de Ramipril Krka est à prévoir. En outre, un traitement concomitant par IEC et AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

L'utilisation concomitante d'IEC avec sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec racecadotril, inhibiteurs mTOR (p.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) et vildagliptine peut résulter à un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ramipril Krka est déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et contre-indiqué aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).
--

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif débute.

L'exposition aux IEC / aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2) au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3, "Données de sécurité préclinique"). En cas d'exposition aux IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC seront étroitement surveillés à la recherche d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information suffisante sur l'utilisation de ramipril au cours de l'allaitement, (voir rubrique 5.2), le ramipril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 9 of 20
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

4.7 Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets indésirables (par ex. les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient, et par conséquent constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine). Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un œdème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie / agranulocytose.

Liste des effets indésirables

La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/10000$)
- De fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du sang et du système lymphatique</i>		Eosinophilie	Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisance médullaire, pancytopenie, anémie hémolytique
<i>Troubles du système</i>					Réactions Anaphylac-

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>immunitaire</i>					tique ou Anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps antinucléaire
<i>Affections endocriniennes</i>					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation de la kaliémie	Anorexie, perte d'appétit			Baisse de la natriémie
<i>Troubles psychiatriques</i>		Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence	Etat confus		Trouble de l'attention
<i>Troubles du système nerveux</i>	Céphalées, étourdissements	Vertigo, paraesthésie, ageusie, dysgeusie	Tremblements, trouble de l'équilibre		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie
<i>Troubles ophtalmologiques</i>		Troubles visuels, y compris vision trouble	Conjunctivite		
<i>Troubles auriculaires et labyrinthiques</i>			Troubles de l'audition, acouphènes		
<i>Troubles cardiaques</i>		Ischémie Myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde,			

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		tachycardie, arythmies, palpitations, oedèmes périphériques			
<i>Troubles vasculaires</i>	Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope	Bouffées Vasomotrices	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite		Syndrome de Raynaud
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Toux irritative non-productive bronchite, sinusite, dyspnée	Bronchospasme y compris asthme gravé, congestion nasale			
<i>Troubles Gastrointestinaux</i>	Inflammation gastrointestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioedème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale	Glossite		Stomatite aphteuse
<i>Troubles hépatobiliaires</i>		Elévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée	Ictère choléstatique, lésions hépatocellulaires		Insuffisance hépatique aiguë, hépatite choléstatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale)
<i>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Rash, en particulier maculopapulaire	Angioedème très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioedème peut entraîner une	Dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse	Réaction de Photosensibilité	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe,

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		issue fatale; prurit, hyperhidrose			pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou élanthème pemphigoïde ou lichenôïde, alopécie
<i>Troubles Musculosquelettique et du tissu conjonctif</i>	Spasmes musculaires, myalgie	Arthralgie			
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie			
<i>Troubles du système reproductif et des seins</i>		Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido			Gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Douleur thoracique, fatigue	Pyrexie	Asthénie		

Population pédiatrique

La sécurité du ramipril a été évaluée chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans au cours de 2 études cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables sont similaires à celles des adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus élevée chez les enfants:

- Tachycardie, congestion nasale et rhinite, "fréquent" (c.à.d. $\geq 1/100$, $< 1/10$) dans la population pédiatrique et "peu fréquent" (c.à.d. $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) dans la population adulte
- Conjonctivite "fréquent" (c.à.d. $\geq 1/100$, $< 1/10$) dans la population pédiatrique et "rare" (c.à.d. $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) dans la population adulte
- Tremblements et urticaire "peu fréquent" (c.à.d. $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) dans la population pédiatrique et "rare" (c.à.d. $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) dans la population adulte

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le profil global de sécurité pour le ramipril ne diffère pas significativement chez les patients pédiatriques du profil de sécurité chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale.

Traitement

Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien.

Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha 1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents agissant sur le système rénine-angiotensine, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés, code ATC: C09AA05.

Mécanisme d'action

Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes: enzyme de conversion de l'angiotensine; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IEC s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus de race noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertensive à faible taux de rénine) que chez les patients des autres races.

Effets pharmacodynamiques

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 14 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Propriétés antihypertensives:

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couchée et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures. L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans. L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Insuffisance cardiaque:

Outre le traitement classique par les diurétiques et les glucosides cardiaques facultatifs, le ramipril s'est avéré bénéfique chez les patients appartenant aux classes fonctionnelles II-IV de la New-York Heart Association. Le produit a présenté des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (diminution des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, réduction des résistances vasculaires périphériques totales, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'indice cardiaque). Il a également réduit l'activation neuroendocrine.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection

Une étude préventive contrôlée versus placebo (étude HOPE) a été menée en ajoutant ramipril au traitement standard chez plus de 9 200 patients. Ont été inclus dans l'étude des patients à risque accru de maladie cardiovasculaire après soit une maladie cardiovasculaire athérombotique (antécédents de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de vasculopathie périphérique), soit un diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (documentation d'une microalbuminurie, d'une hypertension, d'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL, ou d'un tabagisme). L'étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité de causes cardiovasculaires et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

Etude HOPE: Principaux résultats

	Ramipril	Placebo	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p
	%	%		
Tous les patients	n=4,645	N=4,652		
Critères principaux combinés	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarctus du myocarde</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Décès de causes cardiovasculaires</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Accident vasculaire cérébral</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Critères secondaires				
<i>Décès de toutes causes</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Revascularisation requise</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalisation pour angor instable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complications liées au diabète</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 15 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de l'étude HOPE, a évalué l'effet de l'ajout du ramipril 10 mg au schéma médical actuel versus placebo chez 3 577 patients âgés d'au moins ≥ 55 ans (sans limite supérieure d'âge), avec une majorité de cas de diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), normotendus ou hypertendus.

L'analyse principale a montré que 117 (6,5 %) participants sous ramipril et 149 (8,4 %) sous placebo ont développé une néphropathie manifeste, ce qui correspond à un RRR de 24 %; IC à 95 % [3-40], $p = 0,027$.

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlées versus placebo, avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par ramipril sur le taux de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez 352 patients normotendus ou hypertendus (âges de 18 à 70 ans) souffrant de protéinurie minime (c'est-à-dire excrétion protéique urinaire moyenne > 1 et < 3 g/24 h) ou sévère (≥ 3 g/24 h) due à une néphropathie chronique non-diabétique. Les deux sous-populations avaient été stratifiées prospectivement.

L'analyse principale des patients ayant la protéinurie la plus sévère (strate arrêtée prématurément en raison d'un bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que le taux moyen de diminution du DFG par mois était plus faible sous ramipril que sous placebo; soit $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/mois, $p = 0,038$. La différence intergroupe était donc de $0,34$ [0,03-0,65] par mois, et autour de 4 ml/min/an; 23,1 % des patients du groupe ramipril ont atteint le critère secondaire combiné d'un doublement de la créatininémie de base et/ou de néphropathie terminale (NT) (nécessite d'une dialyse ou d'une transplantation rénale) vs. 45,5 % dans le groupe placebo ($p = 0,02$).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Prévention secondaire après infarctus du myocarde

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 16 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'étude AIRE a inclus plus de 2 000 patients présentant des signes cliniques transitoires/persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par ramipril a été débuté 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'au terme d'une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, et de 22,6% chez les patients sous placebo. Ceci signifie une réduction de la mortalité absolue de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique randomisée et réalisée en double aveugle chez 244 patients pédiatriques ayant une hypertension (73 % ayant une hypertension primaire) et âgés de 6 à 16 ans, les patients ont reçu une dose faible, moyenne ou élevée de ramipril pour atteindre des concentrations plasmatiques de ramiprilate équivalentes à celles obtenues chez l'adulte avec des doses de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg sur base du poids corporel. A la fin d'une période de 4 semaines, le ramipril était inefficace au niveau du critère d'évaluation d'abaissement de la tension artérielle systolique mais l'administration de la dose la plus élevée induisait un abaissement de la tension artérielle diastolique. Tant les doses moyennes que les doses élevées de ramipril induisaient une réduction significative de la tension artérielle systolique et diastolique chez les enfants ayant une hypertension confirmée.

Cet effet n'a pas été observé au cours d'une étude de retrait randomisée, réalisée en double aveugle chez 218 patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans (75 % ayant une hypertension primaire) avec une période d'augmentation de la dose de 4 semaines, ou tant les tensions artérielles diastolique que systolique présentaient un modeste effet de rebond mais sans retour statistiquement significatif aux valeurs initiales, pour les trois niveaux de doses testés (dose faible (0,625 mg – 2,5 mg), dose moyenne (2,5 mg – 10 mg) ou dose élevée (5 mg – 20 mg) de ramipril sur base du poids). Le ramipril n'a présenté aucune réponse linéaire en fonction de la dose dans la population pédiatrique étudiée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tube digestif: le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril est de 45 %.

Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après prise unique quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.

Distribution

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

Biotransformation

Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicetopiperazine, en acide dicetopiperazine, et en glucuroconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Élimination

L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale.

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 17 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'enzyme de conversion et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques. Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25 – 2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.

L'administration d'une dose orale unique de ramipril a été suivie d'un taux indétectable de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. Toutefois, l'effet de l'administration répétée n'est pas connu.

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate était retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril étaient élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients n'étaient toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Allaitement

L'administration d'une dose orale unique de 10 mg de ramipril a induit des taux indétectables de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. L'effet d'une administration répétée n'est cependant pas connu.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients pédiatriques atteints d'hypertension, âgés de 2 à 16 ans et ayant un poids ≥ 10 kg. Après l'administration de doses variant entre 0,05 et 0,2 mg/kg, le ramipril était rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate étaient atteintes dans les 2 à 3 heures. La clairance du ramiprilate était fortement liée au log du poids corporel ($p < 0,01$) ainsi qu'à la dose ($p < 0,001$). La clairance et le volume de distribution augmentaient avec l'âge des enfants dans chaque groupe de doses.

L'administration de la dose de 0,05 mg /kg chez des enfants induisait des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez des adultes traités par une dose de 5 mg de ramipril.

L'administration de la dose de 0,2 mg/kg chez des enfants induisait des niveaux.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration orale du ramipril s'est avérée exempte de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien. Des études impliquant une administration orale chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Des indications de modifications électrolytiques plasmatiques et de modifications de la formule sanguine ont été décelées chez les 3 espèces. En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été notée chez le chien et le singe à partir de doses quotidiennes de 250 mg/kg/j. Le rat, le chien et le singe ont tolérés des doses quotidiennes totales de 2; 2,5 et 8 mg/kg/j respectivement, sans effets néfastes.

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

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 18 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.

L'administration de ramipril à des femelles rat au cours de la période fœtale et de l'allaitement a entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet rénal) chez la portée, à des doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids ou plus.

Des tests extensifs du potentiel mutagène sur différents systèmes de test n'ont pas montré que le Ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

Chez de très jeunes rats ayant reçu une dose unique de ramipril, des dommages rénaux irréversibles ont été observés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose 6cP

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Fumarate de stéaryle sodique

Oxyde de fer jaune (E172) – comprimés de 2,5 mg seulement

Oxyde de fer rouge (E172) – comprimés de 5 mg seulement

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/alu/PVC//alu): 20, 28, 30, 50 ou 100 comprimés, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PI_Text032151 1	- Updated:	Page 19 of 20
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ramipril Krka 1,25 mg comprimés	BE484702
Ramipril Krka 2,5 mg comprimés	BE484711
Ramipril Krka 5 mg comprimés	BE484720
Ramipril Krka 10 mg comprimés	BE484737

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16/10/2015
Date de dernier renouvellement: 07/05/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 07/2022
Date d'approbation : 08/2022