

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/5 mg gélules
Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/10 mg gélules
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/5 mg gélules
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/10 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/5 mg gélules :
Chaque gélule contient 5 mg de ramipril ainsi que de l'amlodipine bésilate équivalant à 5 mg d'amlodipine.
Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/10 mg gélules :
Chaque gélule contient 5 mg de ramipril ainsi que de l'amlodipine bésilate équivalant à 10 mg d'amlodipine.
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/5 mg gélules :
Chaque gélule contient 10 mg de ramipril ainsi que de l'amlodipine bésilate équivalant à 5 mg d'amlodipine.
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/10 mg gélules :
Chaque gélule contient 10 mg de ramipril ainsi que de l'amlodipine bésilate équivalant à 10 mg d'amlodipine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/5 mg gélules :
gélules de gélatine, longueur 19 mm, coiffe de couleur rose opaque ; corps de couleur blanche, opaque.
Contenu des gélules : poudre blanche à blanc cassé.
Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/10 mg gélules :
gélules de gélatine, longueur 19 mm, coiffe de couleur brun-rouge opaque ; corps de couleur blanche, opaque. Contenu des gélules : poudre blanche à blanc cassé.
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/5 mg gélules :
gélules de gélatine, longueur 19 mm, coiffe de couleur rose foncé opaque ; corps de couleur blanche, opaque.
Contenu des gélules : poudre blanche à blanc cassé.
Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/10 mg gélules :
gélules de gélatine, longueur 19 mm, coiffe de couleur brune opaque ; corps de couleur blanche, opaque.
Contenu des gélules : poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension chez l'adulte.

Ramipril/Amlodipine AB est indiqué en tant que traitement de substitution chez les personnes dont la tension artérielle est suffisamment contrôlée avec le ramipril et l'amlodipine pris simultanément à la même posologie (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ramipril/Amlodipine AB ne peut pas être utilisé pour le traitement initial de l'hypertension. Les doses de chaque composant doivent être individualisées en fonction du profil de la personne et du contrôle tensionnel. Si une modification de la dose s'impose, il faut d'abord déterminer le schéma posologique pour chaque personne sur la base des composants individuels ramipril et amlodipine ; ensuite, une fois ce schéma établi, on peut passer à l'association Ramipril/Amlodipine AB (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose recommandée est d'une gélule par jour. La dose quotidienne maximale est d'une gélule de 10 mg/10 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Pour identifier les doses initiale et d'entretien optimales chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée sur base individuelle en utilisant les composants individuels que sont l'amlodipine et le ramipril.

Le ramipril est légèrement dialysable et doit donc être administré quelques heures après l'hémodialyse.

L'amlodipine n'est pas dialysable. L'amlodipine doit être administrée avec une prudence particulière chez les personnes dialysées.

Un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie doit être réalisé pendant le traitement Ramipril/Amlodipine AB. En cas de dégradation de la fonction rénale, interrompre l'utilisation de Ramipril/Amlodipine AB et la remplacer par les composants individuels dosés de manière appropriée.

Insuffisance hépatique

La dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, il est recommandé d'instaurer le traitement à une plus faible dose et toute augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ramipril/Amlodipine AB chez les enfants n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles 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

Étant donné que la prise de nourriture ne perturbe pas l'absorption du ramipril et de l'amlodipine, Ramipril/Amlodipine AB peut être pris pendant ou en dehors des repas. Il est recommandé de prendre Ramipril/Amlodipine AB à la même heure chaque jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au ramipril, à l'amlodipine, à d'autres IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En rapport avec le ramipril

- L'utilisation concomitante de ramipril et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les personnes présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Antécédents d'angio-œdème (héréditaire, idiopathique ou résultant d'un angio-œdème antérieur provoqué par un A ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II).
- Traitements extracorporels entraînant un contact entre le sang et des surfaces de charge négative (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou de sténose artérielle sur rein fonctionnel unique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypotension ou état instable sur le plan hémodynamique.

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le ramipril ne doit pas être initié avant 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

En rapport avec l'amlodipine

- Hypotension sévère.
- Choc (y compris cardiogénique).
- Obstacle à l'éjection ventriculaire gauche (par exemple sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable à la suite d'un infarctus du myocarde aigu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de mise chez les personnes qui suivent un traitement concomitant par diurétique car elles peuvent présenter une déplétion volémique et/ou sodée. La fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées.

En rapport avec le ramipril

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

Selon certaines données probantes, l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, d'ARA II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle sera uniquement administrée sous la surveillance d'un médecin spécialiste et doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IECA et les ARA II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les personnes atteintes d'une néphropathie diabétique.

L'utilisation de Ramipril/Amlodipine AB en association avec l'aliskirène est contre-indiquée chez les personnes présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Grossesse : Les traitements par IECA ne peuvent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit jugée essentielle, les femmes qui envisagent une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur, dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Personnes présentant un risque particulier d'hypotension

- Personnes dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé

Les personnes dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé sont exposées à un risque de chute aiguë significative de la tension artérielle et d'une détérioration de la fonction rénale sous l'effet de l'inhibition de l'ECA, surtout lorsqu'il s'agit d'un premier traitement par IECA ou diurétique concomitant ou d'une première augmentation de la dose.

Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est probable et une surveillance médicale, incluant un contrôle de la tension artérielle, est nécessaire, par exemple dans les cas suivants :

- personnes présentant une hypertension sévère ;
- personnes présentant une insuffisance cardiaque congestive décompensée ;
- personnes présentant un obstacle pertinent sur le plan hémodynamique à l'éjection ou au remplissage ventriculaire gauche (par exemple sténose des valvules aortique ou mitrale) ;
- personnes présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale avec second rein fonctionnel ;

- personnes souffrant d'une cirrhose du foie et/ou d'ascite ;
- personnes subissant une chirurgie majeure, ou durant une anesthésie par des agents induisant une hypotension.

Il est généralement recommandé de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodique avant l'instauration du traitement (toutefois, chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, cette mesure corrective doit être soigneusement mise en balance avec les risques liés à la surcharge volumique).

- Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un infarctus du myocarde.
 - Personnes exposées à un risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en présence d'une hypotension aiguë.
- La phase initiale du traitement doit s'effectuer sous surveillance médicale stricte.

Personnes âgées

Voir rubrique 4.2.

Chirurgie

Dans la mesure du possible, il est recommandé d'interrompre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, tels que le ramipril, un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale doit être évaluée avant et pendant le traitement, et la posologie doit être ajustée, en particulier au cours des premières semaines du traitement. Une surveillance particulièrement étroite est requise chez les personnes présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Il existe en effet un risque de détérioration de la fonction rénale, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque congestive ou ayant subi une transplantation rénale.

Hypersensibilité/Angio-œdème

Des cas d'angio-œdème ont été signalés chez des personnes traitées par IECA, y compris par ramipril (voir rubrique 4.8). En cas d'angio-œdème, le ramipril doit être arrêté.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'œdème de Quincke. Le traitement par sacubitril/ valsartan ne doit pas être initié avant 36 heures après la dernière dose de ramipril. Le traitement par ramipril ne doit pas être initié avant 36 heures après la dernière dose de sacubitril / valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec du racécadotril, des inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'œdème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). La prudence est de mise lors du démarrage du racécadotril, des inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de la vildagliptine chez un patient prenant déjà un inhibiteur de l'ECA.

Un traitement d'urgence doit être instauré dans les plus brefs délais. Le patient sera placé sous observation pendant une période d'au moins 12 à 24 heures, et ne quittera l'hôpital qu'après disparition complète des symptômes.

Des cas d'angio-œdème intestinaux ont été signalés chez des personnes traitées par IECA, y compris par ramipril (voir rubrique 4.8). Ces personnes présentaient une douleur abdominale (accompagnée ou non de nausées ou de vomissements).

Réactions anaphylactiques au cours d'un traitement de désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes à des venins d'insectes et autres allergènes sont plus élevées en présence d'une inhibition de l'ECA. L'arrêt temporaire du traitement par ramipril doit être envisagé avant la désensibilisation.

Potassium sérique Une hyperkaliémie a été observée chez certaines personnes traitées par IECA, y compris le ramipril. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération de

l'hyperkaliémie, notamment l'aldostérone. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale, un âge (> 70 ans), un diabète sucré non contrôlé ou les personnes souffrant de troubles tels qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë ou une acidose métabolique et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole également appelés triméthoprime/sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, et le potassium sérique est recommandé et la fonction rénale doit être surveillée. (voir rubrique 4.5).

Neutropénie/agranulocytose

De rares cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés, ainsi que des cas d'aplasie médullaire. Il est recommandé de surveiller les taux de globules blancs pour qu'une leucopénie éventuelle puisse être détectée. Une surveillance plus fréquente est conseillée au début du traitement et chez les personnes qui présentent une altération de la fonction rénale, une collagénose concomitante (par exemple lupus érythémateux ou sclérodermie) et chez les personnes traitées par d'autres médicaments susceptibles de modifier l'héogramme (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques

Les IECA sont associés à un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les personnes de race noire que chez les personnes d'autres origines ethniques. Comme d'autres IECA, le ramipril peut être moins efficace pour réduire la tension artérielle des personnes de race noire que celle des personnes appartenant à d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée d'hypertension associée à de faibles taux de rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

Des cas de toux ont été rapportés lors de l'utilisation d'IECA. Cette toux a comme caractéristique d'être non productive, persistante et de disparaître après l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IECA.

En rapport avec l'amlodipine

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine en cas de crise d'hypertension n'ont pas été établies.

Populations particulières

Personnes atteintes d'insuffisance cardiaque

Les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque doivent être traitées avec prudence. Dans une étude à long terme contrôlée par placebo, menée chez des personnes présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV selon la NYHA [New York Heart Association Classification]), l'incidence des cas d'œdème pulmonaire rapportés dans le groupe traité par amlodipine était plus élevée que dans le groupe sous placebo (voir rubrique 5.1). Les antagonistes du calcium, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires ainsi que la mortalité.

Personnes présentant une altération de la fonction hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs d'ASC sont plus élevées chez les personnes dont la fonction hépatique est altérée, mais aucune recommandation posologique n'a été formulée pour celles-ci. L'amlodipine doit dès lors être administrée à faible dose et avec prudence, tant lors de l'instauration du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique sévère, une adaptation posologique plus lente et une surveillance étroite peuvent être nécessaires.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la posologie doit être déterminée avec soin (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients

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

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

En rapport avec le ramipril

Associations contre-indiquées

Produits contenant de l'aliskirène : l'utilisation concomitante de Ramipril/Amlodipine AB et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les personnes qui présentent un diabète sucré ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres personnes.

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

Traitements extracorporels entraînant un contact entre le sang et des surfaces de charge négative, tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes à haute perméabilité (par exemple membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement s'avère nécessaire, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agents antihypertenseurs.

Précautions d'utilisation

Médicaments augmentant le risque d'œdème de Quincke

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée car cela augmente le risque d'œdème de Quincke (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec le racécadotril et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de mTOR: un risque accru d'œdème de Quincke est possible chez les patients prenant des médicaments concomitants tels que des inhibiteurs de mTOR (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus). Il faut être prudent lors du démarrage du traitement.

Sels de potassium, diurétiques héparines, diurétiques conservateurs de potassium et autres suppléments plasmatiques ou substances actives augmentant le potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, contenant des substituts de sel

Bien que le potassium sérique reste généralement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par ramipril. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple la spironolactone, le triamtérene ou l'amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative de la kaliémie. Des précautions doivent également être prises lorsque le ramipril est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargnant le potassium comme l'amiloride. Par conséquent, l'association du ramipril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, ils doivent être utilisés avec prudence et avec une surveillance fréquente du potassium sérique.

Ciclosporine et tacrolimus

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec la ciclosporine et le tacrolimus. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec de l'héparine. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

Agents antihypertenseurs (par exemple diurétiques) et autres substances susceptibles d'abaisser la tension artérielle (par exemple dérivés nitrés, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques, consommation importante d'alcool, baclofène, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : Une potentialisation du risque d'hypotension est probable (voir rubrique 4.2 concernant les diurétiques)

Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances vasopressives (par exemple isoprotérénol, dobutamine, dopamine, adrénaline) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur du ramipril : il est recommandé de surveiller la tension artérielle.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération globulaire : Risque accru de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).

Sels de lithium : L'excrétion du lithium peut être réduite par les IECA ; la toxicité du lithium peut donc être accrue. Les taux de lithium doivent être surveillés.

Antidiabétiques, y compris l'insuline Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Il est recommandé de surveiller la glycémie.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : Une réduction de l'effet antihypertenseur du ramipril est probable. De plus, l'utilisation concomitante d'IECA et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale ainsi qu'une augmentation de la kaliémie.

En rapport avec l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, vérapamil ou diltiazem) peut induire une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. Les manifestations cliniques de ces variations pharmacocinétiques peuvent être plus prononcées chez les personnes âgées. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourraient s'avérer nécessaires.

La clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une observation étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est co-administrée avec la clarithromycine.

Inducteurs du CYP3A4: Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et la régulation de la dose doit être envisagée pendant et après la médication concomitante, en particulier avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, l'hypericum perforatum).

L'administration concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est déconseillée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certaines personnes, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, une fibrillation ventriculaire létale et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'antagonistes du calcium, tels que l'amlodipine, chez les personnes susceptibles de présenter une hyperthermie maligne ainsi que dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

L'effet hypotenseur de l'amlodipine renforce l'effet hypotenseur d'autres médicaments aux propriétés antihypertensives.

Lors d'études cliniques d'interactions, l'amlodipine n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Simvastatine : l'administration concomitante de plusieurs doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a augmenté l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à celle observée lors de l'administration de simvastatine seule. Limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les personnes recevant de l'amlodipine.

Il existe un risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus en cas de co-administration avec l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité par le tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et un ajustement de la dose de tacrolimus le cas échéant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs des deux substances de l'association sur la grossesse et l'allaitement :

Ramipril/Amlodipine AB n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Ramipril/Amlodipine AB n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Il doit être décidé soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec Ramipril/Amlodipine AB en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par amlodipine pour la mère.

Grossesse

En rapport avec le ramipril

L'utilisation d'IECA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques se rapportant au risque de tératogénicité lié à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; une légère augmentation du risque ne peut toutefois être exclue. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit jugée essentielle, les femmes qui envisagent une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur, dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera instauré.

Chez l'être humain, l'exposition à un IECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IECA à partir du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé. Les nourrissons dont la mère a pris des IECA doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En rapport avec l'amlodipine

La sécurité de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction en cas d'utilisation de doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que s'il n'existe aucune alternative plus sûre et si la maladie présente un plus grand risque pour la mère et le fœtus.

Allaitement

En rapport avec le ramipril

Compte tenu des données insuffisantes disponibles concernant l'utilisation du ramipril pendant l'allaitement (voir rubrique 5.2), ce médicament n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements présentant des profils de tolérance mieux établis durant l'allaitement, en particulier lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de nourrissons prématurés.

En rapport avec l'amlodipine

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée avec une fourchette interquartile de 3 à 7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Il doit être décidé soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec amlodipine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par amlodipine pour la mère.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certaines personnes traitées par des antagonistes du calcium. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ramipril/Amlodipine AB peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (par exemple symptômes d'une baisse de la tension artérielle, tels qu'étourdissements, céphalées, fatigue), peuvent altérer la capacité de concentration et de réaction de la personne, et peuvent donc constituer un risque dans des situations où ces capacités sont essentielles (par exemple lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines).

Ces effets apparaissent plus particulièrement au début du traitement ou lorsque ce médicament est utilisé pour remplacer d'autres préparations. La prudence est recommandée, en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité du ramipril inclut une toux persistante et des réactions secondaires à l'hypotension. Les effets indésirables graves incluent l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'angio-œdème, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale ou hépatique, la pancréatite, les réactions cutanées sévères et la neutropénie/agranulocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant un traitement par amlodipine sont : somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, bouffées congestives, douleur abdominale, nausées, gonflement des chevilles, œdème et fatigue.

La fréquence des effets indésirables est définie au moyen de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours de traitements par ramipril et amlodipine administrés séparément :

| Classe de système d'organe | Fréquence | Ramipril | Amlodipine |
|----------------------------|-----------|----------|------------|
|----------------------------|-----------|----------|------------|

| | | | |
|---|------------------------|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Eosinophilie | |
| | Rare | Diminution du nombre de globules blancs (y compris neutropénie ou agranulocytose), diminution du nombre de globules rouges, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de plaquettes | |
| | Très rare | | Leucocytopénie, thrombocytopénie |
| Affections du système immunitaire | Fréquence indéterminée | Aplasie médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique | |
| | Très rare | | Réactions allergiques |
| Troubles endocriniens | Fréquence indéterminée | Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires | |
| | Fréquence indéterminée | Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Augmentation du potassium sanguin | |
| | Peu fréquent | Anorexie, diminution de l'appétit | |
| | Très rare | | Hyperglycémie |
| | Fréquence indéterminée | Diminution des taux de sodium sanguin | |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil, y compris somnolence | Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression |
| | Rare | État confusionnel | Confusion |
| | Fréquence indéterminée | Troubles de l'attention | |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Céphalées, étourdissements | Somnolence, étourdissements, céphalées (surtout au début du traitement) |
| | Peu fréquent | Vertige, paresthésie, agueusie, dysgueusie | Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie |
| | Rare | Tremblements, troubles de l'équilibre | |
| | Très rare | | Hypertonie neuropathie périphérique |
| | Fréquence indéterminée | Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident | Trouble extrapyramidal |

| | | | |
|--|------------------------|---|--|
| | | ischémique transitoire, altération des capacités psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie | |
| Affections oculaires | Peu fréquent | Troubles visuels, y compris vision floue | Troubles visuels (y compris diplopie) |
| | Rare | Conjonctivite | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Peu fréquent | | Acouphènes |
| | Rare | Troubles de l'audition, acouphène | |
| Affections cardiaques | Fréquent | | Palpitations |
| | Peu fréquent | Ischémie myocardique, y compris angine de poitrine ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmie, palpitations, œdème périphérique | |
| | Très rare | | Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypotension, hypotension orthostatique, syncope | Bouffées congestives |
| | Peu fréquent | Bouffées congestives | Hypotension |
| | Rare | Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite | |
| | Très rare | | Vascularite |
| | Fréquence indéterminée | Phénomène de Raynaud | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Toux d'irritation non productive, bronchite, sinusite, dyspnée | |
| | Peu fréquent | Bronchospasme, y compris aggravation de l'asthme, congestion nasale | Dyspnée, rhinite |
| | Très rare | | Toux |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements | Douleurs abdominales, nausées |
| | Peu fréquent | Pancréatite (de très rares cas d'issue fatale ont été signalés avec les IECA), élévation des enzymes pancréatiques, angio-œdème de l'intestin grêle, douleur abdominale haute, y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale | Vomissements, dyspepsie, perturbation du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse buccale |
| | Rare | Glossite | |

| | | | |
|---|------------------------|---|---|
| | Très rare | | Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale |
| | Fréquence indéterminée | Stomatite aphteuse | |
| Affections hépatobiliaires | Peu fréquent | Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée | |
| | Rare | Ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires | |
| | Très rare | | Hépatite, ictère, augmentation des enzymes hépatiques* |
| | Fréquence indéterminée | Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (de très rares cas d'issue fatale ont été signalés) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Éruption cutanée, en particulier éruption maculo-papuleuse | |
| | Peu fréquent | Angio-œdème ; très rarement, l'obstruction des voies aériennes provoquée par l'angio-œdème peut avoir une issue fatale ; prurit, hyperhidrose | Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose, prurit, rash, exanthème |
| | Rare | Dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse | |
| | Très rare | Réaction de photosensibilité | Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité |
| | Fréquence indéterminée | Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, aggravation d'un psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie | Syndrome de Lyell |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Fréquent | Spasmes musculaires, myalgie | Gonflement des chevilles |
| | Peu fréquent | Arthralgie | Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, dorsalgies |
| Affections du rein et des voies urinaires | Peu fréquent | Insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du débit | Troubles de la miction, nycturie, fréquence urinaire accrue |

| | | | |
|---|------------------------|--|---|
| | | urinaire, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Peu fréquent | Impuissance érectile transitoire, baisse de la libido | Impuissance, gynécomastie |
| | Fréquence indéterminée | Gynécomastie | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Douleur thoracique, fatigue | Œdème, fatigue |
| | Peu fréquent | Pyrexie | Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise |
| | Rare | Asthénie | |
| Investigations | Peu fréquent | | Prise de poids, perte de poids |

* - le plus souvent en association avec une cholestase

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

En rapport avec le ramipril

Les symptômes associés à un surdosage d'IECA peuvent inclure une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, choc), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et un traitement symptomatique et de soutien sera administré. Les mesures proposées incluent la désintoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à rétablir la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques ou d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par hémodialyse.

En rapport avec l'amlodipine

L'expérience concernant le surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive et peut-être une tachycardie réflexe. Des cas d'hypotension systémique marquée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'au choc avec issue fatale, ont été rapportés.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance

ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'amlodipine requiert une assistance cardiovasculaire active. Il faut entre autres contrôler fréquemment la fonction cardiaque et la fonction respiratoire, surélever les extrémités et surveiller le volume de liquide circulant et la diurèse.

Un vasoconstricteur peut être utile afin de rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, pour autant qu'il n'existe pas de contre-indication à la prise de celui-ci. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Dans certains cas, un lavage gastrique peut être utile. Chez des volontaires en bonne santé, l'utilisation de charbon au maximum 2 heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine. Étant donné que l'amlodipine présente d'importantes liaisons protéiniques, une dialyse ne devrait pas se révéler bénéfique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagoniste du calcium ; code ATC : C09BB07

Ramipril

Mécanisme d'action

Le ramiprilate, métabolite actif du promédicament 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 angiotensine II, une substance vasoconstrictrice active, ainsi que la dégradation de la bradykinine, une substance vasodilatatrice active. La réduction de la formation d'angiotensine II et l'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'IECA s'est avérée plus faible chez les personnes hypertendues de race noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertendue à faible taux de rénine) que chez les personnes des autres races.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés antihypertensives :

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. On n'observe généralement aucun changement majeur du flux plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des personnes hypertendues entraîne une réduction de la tension artérielle en positions allongée et debout, sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des personnes, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît dans un délai de 1 à 2 heure(s) après administration orale. L'effet maximal d'une dose unique est généralement atteint dans un délai de 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique persiste généralement 24 heures.

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu par ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur se maintient lors d'un traitement à long terme de 2 ans. L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive de la tension artérielle avec effet rebond.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire

Dans une étude préventive contrôlée par placebo (étude HOPE), le ramipril a été ajouté à un traitement standard chez plus de 9 200 personnes. Les personnes qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire athérotrombotique (antécédent de cardiopathie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie vasculaire périphérique) ou qui présentent un

diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (microalbuminurie documentée, hypertension, taux élevé de cholestérol total, faible taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité ou tabagisme) ont été inclus dans l'étude.

L'étude a montré que le ramipril réduit de manière statistiquement significative l'incidence des infarctus du myocarde, des décès cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux, que ces critères soient évalués individuellement ou qu'ils soient combinés (événements primaires combinés).

| Tableau 1. Étude HOPE : Principaux résultats | | | | |
|--|---------------|--------------|---|-------------|
| | Ramipril % | Placebo % | Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) | Valeur de p |
| Tous les patients | N=4 645 | N=4 652 | | |
| Événements primaires combinés | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70-0,86) | < 0,001 |
| Infarctus du myocarde | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70-0,90) | < 0,001 |
| Décès de causes cardiovasculaires | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64-0,87) | < 0,001 |
| Accident vasculaire cérébral | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56-0,84) | < 0,001 |
| Critères d'évaluation secondaires | | | | |
| Décès toutes causes confondues | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75-0,95) | 0,005 |
| Besoin de revascularisation | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77-0,94) | 0,002 |
| Hospitalisation pour angor instable | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Hospitalisation pour insuffisance cardiaque | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Complications liées au diabète | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de HOPE, a examiné l'effet de l'ajout de ramipril 10 mg au schéma médical actuel, par rapport au placebo, chez 3 577 personnes âgées de 55 ans et plus (sans limite d'âge supérieure) ; la majorité de ces personnes présentaient un diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), une tension artérielle normale ou une hypertension.

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

Deux vastes 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])) ont évalué l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ONTARGET était une étude réalisée chez des personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 s'accompagnant de signes d'une atteinte des organes cibles. VA NEPHRON-D était une étude portant sur des personnes atteintes de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif sur les événements ni sur la mortalité de nature ou d'origine rénale et/ou cardiovasculaire, mais ont permis d'observer un risque accru d'hyperkaliémie, d'atteinte rénale aiguë et/ou d'hypotension, par rapport à la monothérapie. En raison de la similitude des propriétés pharmacodynamiques, ces résultats doivent également être pris en compte pour d'autres IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Dès lors, l'utilisation concomitante des IECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée chez les personnes atteintes de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait quant à elle à évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement de référence par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les personnes présentant un diabète de type

2 associé soit à une néphropathie chronique, soit à une maladie cardiovasculaire, soit ou à ces deux maladies. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient en effet numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo ; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans le groupe sous placebo.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, incluant 244 enfants atteints d'hypertension (dont 73 % d'hypertension primitive), âgés de 6 à 16 ans, les patients ont reçu une faible dose, une dose moyenne ou une dose élevée de ramipril afin d'atteindre des concentrations plasmatiques de ramiprilate correspondant aux posologies adultes de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg sur la base du poids corporel. Au bout de 4 semaines, le ramipril s'est avéré inefficace pour le critère d'évaluation correspondant à l'abaissement de la tension artérielle systolique, mais il a fait baisser la tension artérielle diastolique à la dose la plus élevée. Les doses moyenne et élevée de ramipril ont toutes deux été associées à une réduction significative de la tension artérielle systolique et diastolique chez les enfants présentant une hypertension confirmée.

Un tel effet n'a pas été observé dans le cadre d'une étude d'escalade de dose de 4 semaines, en double aveugle, menée chez 218 enfants âgés de 6 à 16 ans (dont 75 % d'hypertension primitive) ; dans cette étude, les tensions artérielles systolique et diastolique ont présenté une baisse modeste, mais pas un retour statistiquement significatif aux valeurs initiales, dans les trois niveaux de dose de ramipril testés [faible dose (0,625 mg – 2,5 mg), dose moyenne (2,5 mg – 10 mg) ou dose élevée (5 mg – 20 mg)], basés sur le poids corporel. Le ramipril n'a pas montré de relation dose-réponse linéaire dans la population pédiatrique étudiée.

Amlodipine

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur du flux d'ions calcium appartenant à la classe des dihydropyridines (inhibiteur du canal calcique lent ou antagoniste des ions calcium) : elle inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine tient à l'effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été entièrement élucidé, mais on sait que l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par le biais des deux actions suivantes :

1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur agit. Comme la fréquence cardiaque reste stable, cette diminution de la charge exercée sur le cœur réduit la consommation d'énergie, ainsi que les besoins en oxygène du myocarde.

2) Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères coronaires principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions normales et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport d'oxygène au myocarde chez les personnes souffrant de spasmes de l'artère coronaire (angor de Prinzmetal ou variante d'un angor).

Chez les personnes hypertendues, une dose quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la tension artérielle, tant en position couchée qu'en position debout, pendant 24 heures. En raison de son délai d'action plus lent, l'hypotension aiguë n'est pas un trouble associé à l'administration d'amlodipine.

L'amlodipine n'induit pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques ; son utilisation convient donc aux personnes atteintes d'asthme, de diabète et de goutte.

Utilisation chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque

Lors d'une étude à long terme contrôlée par placebo (PRAISE-2), évaluant l'amlodipine chez des personnes présentant une insuffisance cardiaque de classe III et IV de la NYHA, sans symptômes cliniques ni observations objectives suggérant une maladie ischémique sous-jacente et prenant des doses stables d'IECA, de digitaline et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (ALLHAT)

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), une étude de morbi-mortalité randomisée et réalisée en double aveugle, a été menée en vue de comparer des traitements médicamenteux récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (antagoniste du calcium) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IECA) en traitement de première intention, contre un diurétique thiazidique, la chlorthalidone, à raison de 12,5-25 mg/jour, dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 personnes hypertendues âgées de 55 ans ou plus ont été randomisées et suivies pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (> 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée à l'électrocardiogramme ou à l'échocardiographie (20,9 %), tabagisme en cours (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite consistant en une maladie coronarienne fatale ou un infarctus du myocarde non fatal. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du critère d'évaluation principal entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères d'évaluation secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (composant d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires combinés) était significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative n'a été relevée, en termes de mortalité toutes causes confondues, entre les traitements par amlodipine et par chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Population pédiatrique (âgée de 6 ans et plus)

Lors d'une étude portant sur 268 enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypertension essentiellement secondaire, la comparaison entre une dose de 2,5 mg et une dose de 5 mg d'amlodipine par rapport au placebo a montré que ces deux doses réduisaient la tension artérielle systolique d'une manière significativement supérieure au placebo. La différence entre les deux doses n'était pas statistiquement significative.

Les effets à long terme de l'amlodipine sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme de l'amlodipine sur le traitement pendant l'enfance afin de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ramipril/Amlodipine AB dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ramipril

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal : les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes en l'espace d'une heure. Sur la base de la récupération urinaire, l'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Après une administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, est de 45 %. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, sont atteintes 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Après une prise unique quotidienne des doses recommandées de ramipril, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate 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 dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine et en glucuroconjugés du ramipril et du ramiprilate.

Élimination

L'excrétion des métabolites s'effectue principalement par voie rénale. Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent selon un schéma polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'ECA et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques. Après l'administration répétée de doses unquotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg, et était 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 donné lieu à un taux indétectable de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. L'effet de l'administration répétée n'est cependant pas connu.

Personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les personnes présentant une altération de la fonction rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Il en résulte une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Personnes atteintes d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les personnes présentant une altération de la fonction hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate était retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques ; les taux plasmatiques de ramipril étaient donc plus élevés chez ces personnes. Toutefois, les concentrations maximales du ramiprilate observées chez ces personnes n'étaient pas différentes de celles relevées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Allaitement

L'administration d'une dose orale unique de ramipril (10 mg) a donné lieu à un taux indétectable dans le lait maternel. L'effet de l'administration répétée n'est cependant pas connu.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients pédiatriques hypertendus âgés de 2 à 16 ans et pesant 10 kilos ou plus. Après l'administration de doses comprises entre 0,05 et 0,2 mg/kg, le ramipril a été rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate ont été atteintes dans un délai de 2 à 3 heures.

La clairance du ramipril corrélait fortement avec le logarithme du poids corporel ($p < 0,01$) ainsi qu'avec la dose ($p < 0,001$). La clairance et le volume de distribution augmentaient avec l'âge des enfants pour chaque groupe de dose. La dose de 0,05 mg/kg administrée chez l'enfant a donné lieu à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les adultes traités par ramipril 5 mg. La dose de 0,2 mg/kg administrée chez l'enfant a entraîné des niveaux d'exposition supérieurs à ceux observés avec la dose maximale recommandée chez l'adulte, soit 10 mg par jour.

Amlodipine

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques : Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant observées 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Biotransformation/élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est comprise entre environ 35 et 50 heures, ce qui permet une prise quotidienne unique. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les personnes présentant une insuffisance hépatique. Les personnes atteintes d'insuffisance hépatique présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine, ce qui se traduit par une demi-vie plus longue et une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %.

Personnes âgées

La concentration plasmatique maximale est atteinte après un laps de temps similaire chez les sujets jeunes et âgés. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, ce qui entraîne une augmentation de l'AUC et de la demi-vie d'élimination chez les personnes âgées. L'augmentation de l'ASC et la demi-vie d'élimination chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux prévisions pour la catégorie d'âge des personnes étudiées.

Utilisation chez les enfants

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée dans une population de 74 enfants hypertendus âgés de 1 mois à 17 ans (dont 34 âgés de 6 à 12 ans et 28 âgés de 13 à 17 ans) ayant reçu entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine une ou deux fois par jour. Chez les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents de 13 à 17 ans, la clairance orale typique (CL/F) était respectivement de 22,5 et de 27,4 l/h chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h chez les filles. Une grande différence d'exposition a été observée d'un individu à l'autre. Les données relatives aux enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

En rapport avec le ramipril

Le ramipril s'est avéré dénué de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien.

Des études évaluant l'administration chronique orale ont été menées chez le rat, le chien et le singe.

Des signes de modifications des électrolytes plasmatiques et de l'hémogramme ont été relevés chez ces trois espèces.

Reflétant l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été observée chez le chien et le singe dès les doses quotidiennes de 250 mg/kg/j.

Les rats, les chiens et les singes ont toléré des doses quotidiennes de respectivement 2, 2,5 et 8 mg/kg/j, sans présenter d'effet délétère.

Les études de toxicité pour la reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe n'ont mis en évidence aucune propriété tératogène.

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

L'administration de ramipril à des rats femelles pendant la période fœtale et l'allaitement a provoqué des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet du rein) chez la progéniture à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 50 mg/kg de poids corporel.

De nombreux tests de mutagénicité, basés sur différents systèmes de test, n'ont mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène ou génotoxique du ramipril.

Des lésions rénales irréversibles ont été observées chez de très jeunes rats qui avaient reçu une dose unique de ramipril.

En rapport avec l'amlodipine

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, exprimée en mg/kg.

Altération de la fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats traités par amlodipine (pour les mâles, pendant les 64 jours et pour les femelles, pendant les 14 jours précédant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit 8 fois* la dose maximale recommandée chez l'homme (soit 10 mg), exprimée en mg/m²).

Dans une autre étude menée chez le rat, des rats mâles ont été traités par amlodipine bésilate pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme exprimée en mg/kg ; dans cette étude, une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculostimulante et de la testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli ont été observées.

Carcinogénèse, mutagenèse

Des rats et des souris traités par amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont présenté aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, dose similaire à la dose clinique maximale recommandée de 10 mg exprimée en mg/m² ; pour le rat, une dose correspondant à deux fois* cette dose) était proche de la dose maximale tolérée pour la souris, mais pas pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament, ni sur le plan génique ni sur le plan chromosomique.

* Sur la base d'une personne pesant 50 kilos

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu d'une gélule :

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarylfumarate de sodium

Enveloppe de la gélule (5 mg/5 mg ; 10 mg/5 mg ; 5 mg/10 mg)

Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Enveloppe de la gélule (10 mg/10 mg)

Oxyde de fer, jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Présentations : 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/5 mg gélules : BE514595

Ramipril/Amlodipine AB 5 mg/10 mg gélules : BE514604

Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/5 mg gélules : BE514613

Ramipril/Amlodipine AB 10 mg/10 mg gélules : BE514622

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

Date de la première autorisation : 28/07/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 06/2022.

Date d'approbation du texte : 08/2022.