

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ramipril Sandoz 2,5 mg comprimés
Ramipril Sandoz 5 mg comprimés
Ramipril Sandoz 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg de ramipril.
Chaque comprimé contient 5 mg de ramipril.
Chaque comprimé contient 10 mg de ramipril.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés de 2,5 mg :

Comprimé oblong (15x6,5mm), jaune pâle, moucheté, rainuré d'un côté.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 5 mg :

Comprimé oblong (15x6,5mm), rose pâle, moucheté, rainuré d'un côté.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 10 mg :

Comprimé oblong (15x6,5mm), blanc à blanc cassé, rainuré d'un côté.
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 de la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant :
 - une maladie cardiovasculaire athérombotique patente (antécédent de cardiopathie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie vasculaire périphérique) ou
 - diabète associé à au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).
- Traitement de la néphropathie :
 - néphropathie glomérulaire diabétique débutante, définie par la présence d'une microalbuminurie,
 - Néphropathie glomérulaire diabétique patente, définie par la présence d'une macroprotéinurie chez des patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1),
 - Néphropathie glomérulaire non diabétique patente, définie par la présence d'une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (voir rubrique 5.1).

- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention secondaire après un infarctus aigu du myocarde : réduction de la mortalité liée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque lorsque le traitement est instauré > 48 heures après la survenue de l'infarctus aigu du myocarde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre Ramipril Sandoz chaque jour à la même heure. Ramipril Sandoz peut être pris avant, pendant ou après les repas, car la prise de nourriture n'influence pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2). Ramipril Sandoz doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé.

Adultes

Patients traités par un diurétique

Une hypotension peut survenir après l'instauration du traitement par Ramipril Sandoz; les patients ayant un traitement en cours par un diurétique sont plus susceptibles de développer ce trouble. Il est donc recommandé d'être prudent, car ces patients peuvent présenter une déplétion volumique et/ou sodique.

Dans la mesure du possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Ramipril Sandoz (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus, lorsque le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par Ramipril Sandoz doit être instauré à la dose de 1,25 mg. Il y a lieu de surveiller la fonction rénale ainsi que la kaliémie. La posologie ultérieure de Ramipril Sandoz doit être ajustée en fonction de la réponse artérielle cible.

Hypertension

La dose doit être adaptée individuellement selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle de la tension artérielle.

Ramipril Sandoz peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Posologie initiale

Le traitement par Ramipril Sandoz doit être instauré progressivement au moyen de la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé peuvent présenter une chute excessive de la tension artérielle après la prise de la dose initiale. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez ces patients, et le traitement doit être instauré sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Titration et dose de maintien

La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines pour atteindre progressivement la tension artérielle cible ; la dose maximale autorisée de Ramipril Sandoz est de 10 mg par jour. La dose est habituellement administrée une fois par jour.

Prévention cardiovasculaire

Posologie initiale

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

Titration et dose de maintien

En fonction de la tolérance du patient à la substance active, la dose doit être augmentée progressivement. Il est recommandé de doubler la dose après une ou deux semaines de traitement ; ensuite, après une nouvelle période de deux à trois semaines, on augmentera la dose jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible, soit 10 mg de Ramipril Sandoz une fois par jour.

Voir également le paragraphe ci-dessus concernant la posologie chez les patients traités par un diurétique.

Traitement de la néphropathie

Chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie

Posologie initiale :

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

Titration et dose de maintien

En fonction de la tolérance de la substance active par le patient, la dose sera augmentée. Il est recommandé de doubler la dose unique quotidienne pour passer à 2,5 mg après deux semaines, puis à 5 mg deux semaines plus tard.

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

Posologie initiale :

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

Titration et dose de maintien

En fonction de la tolérance du patient à la substance active, la dose est ensuite augmentée. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne pour passer à 5 mg de Ramipril Sandoz après une ou deux semaines, puis à 10 mg de Ramipril Sandoz après une nouvelle période de deux ou trois semaines. La dose journalière cible est de 10 mg.

Chez les patients présentant une néphropathie non diabétique, définie par la présence d'une macroprotéinurie > 3 g/jour.

Posologie initiale :

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

Titration et dose de maintien

En fonction de la tolérance du patient à la substance active, la dose est ensuite augmentée. Il est recommandé de doubler la dose unique quotidienne pour passer à 2,5 mg après deux semaines, puis à 5 mg deux semaines plus tard.

Insuffisance cardiaque symptomatique

Posologie initiale

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

Titration et dose de maintien

La posologie de Ramipril Sandoz doit être ajustée en doublant la dose toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre une dose quotidienne maximale de 10 mg. Il est préférable de prévoir deux prises par jour.

Prévention secondaire chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et présentant une insuffisance cardiaque

Posologie initiale

Après 48 heures, chez le patient ayant subi un infarctus du myocardiue et stabilisé sur le plan clinique et hémodynamique, la dose initiale est de 2,5 mg deux fois par jour pendant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg n'est pas tolérée, administrer une dose de 1,25 mg deux fois par jour pendant deux jours, puis augmenter la dose à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté.

Voir également le paragraphe ci-dessus concernant la posologie chez les patients traités par un diurétique.

Titration et dose de maintien

La dose quotidienne est ensuite augmentée en doublant la dose à intervalles de 1 à 3 jours, jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.

Dans la mesure du possible, la dose d'entretien sera administrée en 2 prises quotidiennes.

Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté. On dispose d'une expérience insuffisante pour le traitement des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde. Si l'on décide de traiter ces patients, il est recommandé d'instaurer le traitement à la posologie de 1,25 mg une fois par jour et une prudence particulière s'impose lors de toute augmentation de dose.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être basée sur la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2) :

- si la clairance de la créatinine est ≥ 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 ;
- si la clairance de la créatinine est comprise 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 ;
- si la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min, la dose initiale sera de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale sera de 5 mg ;
- chez les patients hypertendus hémodialysés : le ramipril est légèrement dialysable ; la dose initiale sera de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ; le médicament doit être administré quelques heures après la fin de l'hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le traitement par Ramipril Sandoz ne sera instauré que sous surveillance médicale étroite et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de Ramipril Sandoz.

Personnes âgées

Les doses initiales doivent être plus faibles et l'adaptation posologique ultérieure plus progressive, compte tenu du risque accru d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et affaiblis. Il faut envisager d'utiliser une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril.

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un quelconque autre inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
- Antécédent d'angioœdème (héréditaire, idiopathique ou angioœdème antérieur provoqué par IECA ou un ARAII)
- 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 de l'artère rénale d'un rein fonctionnel unique
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Le ramipril ne peut pas être utilisé chez les patients présentant une hypotension ou un état instable sur le plan hémodynamique.
- L'utilisation concomitante de Ramipril Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 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 Sandoz 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 inhibiteurs de l'ECA (IECA), tels que le ramipril, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit jugée essentielle, les patientes envisageant 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/ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- *Patients présentant un risque particulier d'hypotension*
- *Patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé*
Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé sont exposés à un risque de chute aiguë significative de la tension sanguine 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, notamment dans les cas suivants :

- patients présentant une hypertension sévère
- patients présentant une insuffisance cardiaque congestive décompensée
- patients présentant un obstacle pertinent sur le plan hémodynamique à l'éjection ou au remplissage ventriculaire gauche (p. ex. sténose des valvules aortique ou mitrale)
- patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale avec second rein fonctionnel
- patients chez lesquels une déplétion hydrique ou sodique existe ou est susceptible d'apparaître (notamment les patients sous diurétiques)
- patients souffrant d'une cirrhose du foie et/ou d'ascite
- patients 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 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, cette mesure corrective doit être soigneusement mise en balance avec les risques liés à la surcharge volumique).

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

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

- Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IM

- Patients exposés 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

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

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 patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Il existe en effet un risque de détérioration de la fonction rénale, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou ayant subi une transplantation rénale.

Angioœdème

Des cas d'angioœdème ont été signalés chez des patients traités par IECA, notamment par 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 Sandoz. Le traitement par Ramipril Sandoz 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.

Des cas d'angioœdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par IECA, notamment par ramipril (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient une douleur abdominale (accompagnée ou non de nausées ou de vomissements).

En cas d'angioœdème ramipril doit être arrêté.

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

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. Il faut envisager d'arrêter temporairement le traitement par ramipril avant la désensibilisation.

Surveillance électrolytique : hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par IECA, y compris ramipril. 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. Cependant, chez les patients présentant les insuffisants rénaux, les patients âgés (> 70 ans), ceux atteints d'un diabète sucré non contrôlé, d'une déshydratation, d'une décompensation cardiaque aiguë ou une acidose métabolique et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. 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 électrolytique : hyponatrémie

Un syndrome de sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée (SIADH), avec une hyponatrémie consécutive, a été observé chez quelques patients traités avec du ramipril. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les patients âgés et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.

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 soit détectée. Une surveillance plus fréquente est conseillée au début du traitement et chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, une collagénose concomitante (p. ex. lupus érythémateux ou sclérodermie) et chez ceux traités par d'autres médicaments susceptibles de modifier l'hémogramme (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques

Les IECA sont associés à un taux plus élevé d'angioœdèmes chez les patients de race noire que chez les patients d'autres origines ethniques.

Comme d'autres IECA, le ramipril peut être moins efficace pour réduire la tension artérielle des patients 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

L'utilisation d'IECA a été associée à des cas de toux. Cette toux est généralement non productive et persistante, et disparaît après l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IECA.

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

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations contre-indiquées

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 (p. ex. 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.

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

Précautions d'utilisation

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème : 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 (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques 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. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène 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 avec d'autres médicaments hyperkaliémants, 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 du ramipril 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 (p. ex. diurétiques) et autres substances susceptibles d'abaisser la tension artérielle (p. ex. dérivés nitrés, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques, consommation élevée 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 (p. ex. isoprotérénol, dobutamine, dopamine, adrénaline) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de ramipril : il est recommandé de surveiller la tension artérielle.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, 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 de Ramipril Sandoz 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ramipril Sandoz n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IECA au cours du premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; toutefois, on ne peut exclure l'existence d'un risque légèrement accru. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit jugée essentielle, les patientes envisageant 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.

Il a été prouvé que l'exposition à un traitement par IECA/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité humaine (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir également rubrique 5.3 'Données de sécurité préclinique') En cas d'exposition à un IECA à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie de la fonction rénale et du crâne. Les nourrissons dont la mère a pris des IECA doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

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 sécurité mieux établis durant l'allaitement, en particulier lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de nourrissons prématurés.

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

Certains effets indésirables (p. ex. symptômes d'une baisse de la tension artérielle, tels qu'étourdissement), peuvent altérer la capacité de concentration et de réaction du patient, et peuvent donc constituer un risque dans des situations où ces capacités sont essentielles (p. ex. lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines).

Ces effets apparaissent plus particulièrement au début du traitement ou lorsque le ramipril est utilisé pour remplacer d'autres préparations. Après la prise de la première dose et après les augmentations

ultérieures de doses, il est recommandé de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines pendant plusieurs heures.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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).

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

Fréquence/Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>		Éosinophilie	Diminution du nombre de globules blancs (notamment neutropénie ou agranulocytose), diminution du nombre de globules rouges, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de plaquettes		Aplasie médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique
<u>Affections du système immunitaire</u>					Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires
<u>Affections endocriniennes</u>					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	Augmentation de la kaliémie	Anorexie, diminution de l'appétit			Diminution des taux de sodium sanguin
<u>Affections psychiatriques</u>		Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil, y compris somnolence	État de confusion		troubles de l'attention
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées, étourdissements	Vertige, paresthésie, agueusie, dysgueusie,	Tremblements, troubles de l'équilibre		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, altération des compétences psychomotrices,

					sensation de brûlure, parosmie
<u>Affections oculaires</u>		Troubles visuels, y compris vision floue	Conjonctivite		
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>			Troubles de l'audition, acouphène		
<u>Affections cardiaques</u>		Ischémie myocardique, y compris angine de poitrine ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmie, palpitations, œdème périphérique			
<u>Affections vasculaires</u>	Hypotension, hypotension orthostatique, syncope	Bouffées vasomotrices	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite		Phénomène de Raynaud
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	Toux d'irritation non productive, bronchite, sinusite, dyspnée	Bronchospasme, y compris aggravation de l'asthme, congestion nasale			
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements	Pancréatite (de très rares cas d'issue fatale ont été signalés avec les IECA), élévation des enzymes pancréatiques, angioœdème de l'intestin grêle, douleur abdominale haute, y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale	Glossite		Stomatite aphteuse
<u>Affections hépatobiliaires</u>		Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée	Ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires		Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (de très rares cas d'issue fatale ont été signalés).
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Éruption cutanée, en particulier éruption maculo-papuleuse	Angioœdème ; très rarement, l'obstruction des voies aériennes provoquée par l'angioœdème peut avoir une issue fatale ; prurit, hyperhidrose	Dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse	Réaction de photosensibilité	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, aggravation d'un psoriasis dermatite, exanthème ou énanthème psoriasiforme pemphigoïde ou lichénoïde, alopecie
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	Spasmes musculaires, myalgies	Arthralgies			
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>		Insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale			

		aiguë, augmentation du débit urinaire, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie			
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>		Impuissance érectile transitoire, baisse de la libido			Gynécomastie
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Douleur thoracique, fatigue	Pyrexie	Asthénie		

Population pédiatrique

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

- Tachycardie, congestion nasale et rhinite: "fréquent" (c.-à-d. $\geq 1/100$ à $< 1/10$) dans la population pédiatrique, et "peu fréquent" (c.-à-d. $\geq 1/1000$ à $1/100$) dans la population adulte.
- Conjonctivite: "fréquent" (c.-à-d. $\geq 1/100$ à $< 1/10$) dans la population pédiatrique, et "rare" (c.-à-d. $\geq 1/10\ 000$ à $1/1.000$) dans la population adulte.
- Tremblement et urticaire: "peu fréquent" (c.-à-d. $\geq 1/1000$ à $< 1/100$) dans la population pédiatrique, et "rare" (c.-à-d. $\geq 1/10\ 000$ à $1/1000$) dans la population adulte.

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

Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9. Surdosage

Symptômes

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.

Prise en charge

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), simples, code ATC : C09AA05.

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, 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'IECA s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus de race noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertendue à faible taux de rénine) que chez les patients des autres races.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés antihypertensives :

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. On n'observe généralement aucun changement majeur 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 en positions allongée 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. L'effet maximal d'une dose unique est généralement atteint 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure 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 persiste 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.

Insuffisance cardiaque :

À l'instar des traitements conventionnels par des diurétiques et des glycosides cardiotoniques facultatifs, le ramipril s'est avéré efficace chez les patients présentant une classe fonctionnelle II-IV selon la New York Heart Association. Le médicament exerce des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit, diminution de la résistance vasculaire périphérique totale, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'index cardiaque). Il réduit également l'activation neuroendocrine.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection :

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

Étude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril	Placebo	risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	valeur 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 patients âgés de 55 ans et plus (sans limite supérieure d'âge) ; la majorité de ces patients 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 patente, correspondant à une RRR de 24 % ; IC à 95 % [3-40], p = 0,027.

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo, visait à évaluer l'effet du traitement par ramipril sur la vitesse de détérioration du taux de filtration glomérulaire (TFG) chez 352 patients normotendus ou hypertendus (18-70 ans) ayant une protéinurie légère (à savoir, excrétion moyenne de protéines urinaires > 1 et < 3 g/24 h) ou sévère (≥ 3 g/24 h) résultant d'une néphropathie chronique non diabétique. Les deux sous-populations ont été stratifiées de façon prospective.

L'analyse principale des patients présentant la protéinurie la plus sévère (strate interrompue prématurément en raison du bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que le taux moyen de détérioration du GFR par mois était inférieur sous ramipril par rapport au placebo; -0,54 (0,66) vs -0,88 (1,03) ml/min/mois, p = 0,038. La différence entre les groupes s'élevait donc à 0,34 [0,03-0,65] par mois et à environ 4 ml/min/an ; dans le groupe ramipril, 23,1 % des patients ont atteint le critère d'évaluation secondaire combiné de doublement des taux de créatinine sériques initiaux et/ou de néphropathie de stade terminal (NST) (nécessité de dialyse ou de transplantation rénale), contre 45,5 % dans le groupe placebo (p = 0,02).

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

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales, ou bien de diabète de type 2, accompagnés de signes d'atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Prévention secondaire après un infarctus aigu du myocarde

L'étude AIRE incluait 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 instauré 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'après une période de suivi moyenne de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, contre 22,6 % chez les patients traités par placebo. Cela équivaut à une réduction du risque absolu de mortalité de 5,7 % et à une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).

Population pédiatrique

Dans une étude clinique randomisée en double aveugle, contre placebo, portant sur 244 patients pédiatriques atteints d'hypertension (73 % d'hypertension primaire), âgés de 6 à 16 ans, les patients ont reçu une faible dose, une dose moyenne ou une dose élevée de ramipril pour obtenir des concentrations plasmatiques de ramiprilate correspondant à la plage posologique adulte de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg sur la base du poids corporel. À la fin de 4 semaines, le ramipril a été inefficace en ce qui concerne le critère d'évaluation réduction de la pression systolique, mais il a réduit la pression diastolique à la dose la plus élevée. Tant la dose moyenne que la dose élevée de ramipril ont induit une réduction significative des tension artérielle systolique et diastolique chez les enfants atteints d'hypertension confirmée.

Cet effet n'a pas été observé dans une étude de sevrage en double aveugle, randomisée, avec augmentation de la dose, d'une durée de 4 semaines, menée chez 218 patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans (75 % d'hypertension primaire) chez lesquels les pressions systoliques et diastoliques ont présenté un modeste rebond, mais pas un retour statistiquement significatif à la valeur initiale avec les trois niveaux de dose testés, une faible dose [(0,625 mg à 2,5 mg), une dose moyenne (2,5 mg – 10 mg) ou une dose élevée (5 mg à 20 mg)] de ramipril, sur la base du poids corporel. Le ramipril n'a pas présenté de relation dose-réponse linéaire dans la population pédiatrique étudiée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tube digestif : 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 tube digestif. 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 du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, sont atteintes 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après une prise unique quotidienne des doses recommandées 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 dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine et en glucuroconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Élimination

L'excrétion des métabolites s'effectue principalement par voie rénale.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière 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 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 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.

Allaitement

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. Toutefois, l'effet de l'administration répétée n'est pas connu.

Patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients 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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients 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, et les taux plasmatiques de ramipril étaient élevés chez ces patients. Toutefois, les concentrations maximales du ramiprilate observées chez ces patients n'étaient pas différentes de celles relevées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients pédiatriques hypertendus âgés de 2 à 16 ans, pesant > 10 kg. Après l'administration de doses de 0,05 à 0,2 mg/kg, le ramipril a été rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Les pics de concentration plasmatique de ramiprilate ont été atteints en 2 à 3 heures. La clairance du ramiprilate a présenté une corrélation

étroite avec le log du poids corporel ($p < 0,01$) ainsi qu'avec la dose ($p < 0,001$). La clairance et le volume de distribution ont augmenté avec l'âge des enfants pour chaque groupe de dose. Chez les enfants, la dose de 0,05 mg/kg a permis d'obtenir des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les adultes traités avec 5 mg de ramipril. Chez les enfants, la dose de 0,2 mg/kg s'est traduite par des niveaux d'exposition plus élevés que la dose maximale recommandée de 10 mg par jour chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ramipril par voie orale 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 3 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. Une lésion rénale irréversible a été observée chez des rats très jeunes auxquels on a administré une dose unique de ramipril.

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 fécondité 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 bassin du rein) chez la progéniture à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 50 mg/kg de poids corporel.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé
Dioxyde de silicium précipité
Hydrochlorure de glycine
Glycérol dibéhénate
2,5 mg seulement : oxyde de fer jaune (E172)
5 mg seulement : oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

films thermosoudés aluminium/aluminium
3 ans

piluliers PP et les plaquettes aluminium/aluminium
2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont emballés en films thermosoudés aluminium/aluminium, plaquettes aluminium/aluminium ou en piluliers PP avec fermeture en PEHD et insérés dans un carton.

Conditionnements :

films thermosoudés Al/Al: 14, 28, 56 et 98 comprimés

plaquettes Al/Al : 14, 28, 56 et 98 comprimés

piluliers PP : 20, 28, 30, 50, 100 et 250 comprimés

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:

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ramipril Sandoz 2.5 mg :

BE277611 (plaquettes thermoformées) - BE277627 (piluliers) - BE293194 (films thermosoudés)

Ramipril Sandoz 5 mg :

BE277636 (plaquettes thermoformées) - BE277645 (piluliers) - BE293203 (films thermosoudés)

Ramipril Sandoz 10 mg :

BE277654 (plaquettes thermoformées) - BE277663 (piluliers) - BE293212 (films thermosoudés)

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

Date de la première autorisation: 30/01/2006

Date du renouvellement de l'autorisation: 05/12/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2019

Date d'approbation du texte : 03/2021