

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Ramipril Sandoz 5 mg/25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, allongés, plats, biseautés, portant une barre de cassure des deux côtés. Inscription « R30 » d'un seul côté.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension.

Cette combinaison à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate avec le ramipril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre Co-Ramipril Sandoz une fois par jour, à la même heure chaque jour, habituellement le matin.

Co-Ramipril Sandoz peut être pris avant, pendant ou après les repas, parce que la prise d'aliments ne modifie pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2).

Co-Ramipril Sandoz doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé.

Adultes

La dose doit être individualisée en fonction du profil du patient (voir rubrique 4.4) et du contrôle tensionnel. L'administration de la combinaison fixe de ramipril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après une titration de la posologie avec l'un des composants individuels.

Le traitement par Co-Ramipril Sandoz doit débuter à la posologie la plus faible disponible. Si nécessaire, la dose peut être progressivement augmentée de manière à atteindre la pression artérielle cible; les doses maximales autorisées sont de 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Populations particulières

Patients traités par diurétiques

Chez les patients traités simultanément par diurétiques, la prudence est recommandée parce qu'une hypotension peut se produire après l'instauration du traitement. Il faut envisager une réduction de la dose du diurétique ou l'arrêt du diurétique avant la mise en route d'un traitement par Co-Ramipril Sandoz.

Au cas où l'arrêt du diurétique ne soit pas possible, il est recommandé de débiter le traitement en utilisant la posologie de ramipril la plus faible possible (1,25 mg par jour) en association libre. Il est recommandé, par la suite, de passer à une dose quotidienne initiale de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide maximum.

Insuffisance rénale

Co-Ramipril Sandoz est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, en raison du composant hydrochlorothiazide (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de Co-Ramipril Sandoz peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min ne doivent être traités avec la combinaison à dose fixe la plus basse possible de ramipril et d'hydrochlorothiazide qu'après l'administration du ramipril seul. Les doses maximales autorisées sont de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, un traitement par Co-Ramipril Sandoz doit être instauré sous surveillance médicale étroite, et les doses quotidiennes maximales sont de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Co-Ramipril Sandoz est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Les doses initiales doivent être plus faibles, et la titration ultérieure de la dose doit être plus progressive, en raison d'une plus grande probabilité d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles.

Population pédiatrique

Co-Ramipril Sandoz n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), à l'hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Histoire d'angio-œdème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un angio-œdème antérieur avec des IECA ou des ARAII)
- Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5)
- Sténose de l'artère rénale bilatérale significative, ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Altération sévère de la fonction rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min chez des patients non dialysés

- Troubles électrolytiques cliniquement significatifs qui peuvent s'aggraver après un traitement par Co-Ramipril Sandoz (voir rubrique 4.4)
- Altération sévère de la fonction hépatique
- Encéphalopathie hépatique
- L'utilisation concomitante de Co-Ramipril Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Co-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 IEC tels que le ramipril ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIRAs) ne doivent pas être initiés durant la grossesse. A moins qu'un traitement par IECA/AIIRAs ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs possédant un profil de sécurité bien établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IECA/AIIRAs doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- *Patients présentant un risque particulier d'hypotension*

– *Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé*

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé risquent de présenter une chute marquée aiguë de leur pression artérielle et une détérioration de leur fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion (ECA), en particulier lorsqu'un IECA ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de la dose. Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale comportant un contrôle de la pression artérielle est nécessaire par exemple chez :

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

En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant d'instaurer le traitement (cependant, chez les patients en insuffisance cardiaque, une telle mesure correctrice doit être soigneusement soupesée contre le risque de surcharge volumique).

– *Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë*

La phase initiale du traitement nécessite une surveillance médicale spéciale.

- *Hyperaldostéronisme primaire*

La combinaison ramipril + hydrochlorothiazide ne représente pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. Si on utilise la combinaison ramipril + hydrochlorothiazide chez un patient

souffrant d'hyperaldostérisme primaire, une surveillance soigneuse du taux plasmatique du potassium est nécessaire.

- *Personnes âgées*

Voir rubrique 4.2.

- *Insuffisance hépatique*

Des troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Chirurgie

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

Monitoring 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 soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale, ou chez les patients présentant une maladie rénovasculaire, y compris les patients avec sténose unilatérale de l'artère rénale hémodynamiquement pertinente.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant de néphropathie, les thiazides peuvent précipiter une urémie. Des effets cumulatifs de la substance active peuvent se développer chez les patients insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale évolutive devient manifeste, comme l'indique une élévation de l'azote non protéique, une réévaluation soigneuse du traitement est nécessaire, et un arrêt du traitement diurétique est à envisager (voir rubrique 4.3).

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, les électrolytes sériques doivent être déterminés périodiquement à intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques, le traitement concomitant par ramipril peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est le plus élevé chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse rapide, chez les patients qui reçoivent des électrolytes inappropriés et chez les patients sous traitement concomitant par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5). La première mesure des taux plasmatiques de potassium doit être réalisée au cours de la première semaine qui suit le début du traitement. Si de faibles taux de potassium sont détectés, une correction est requise.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir. La réduction des taux sériques de sodium peut initialement être asymptomatique et des tests réguliers sont dès lors indispensables. Ces tests seront plus fréquents chez les patients âgés et les patients cirrhotiques.

On a montré que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut se traduire par une hypomagnésémie.

Surveillance électrolytique : hyperkaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. On a observé une hyperkaliémie chez certains patients traités par IECA, y compris Co-Ramipril Sandoz. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée 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.

Encéphalopathie hépatique

Des troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'encéphalopathie hépatique.

Hypercalcémie

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut entraîner une hypercalcémie. Il peut interférer avec les tests de la fonction parathyroïdienne.

Angio-œdème

Un angio-œdème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Co-Ramipril Sandoz. Le traitement par Co-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 des inhibiteurs de la néprilysine (NEP) (comme le racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (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 des inhibiteurs de la NEP (comme le racécadotril), inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

En cas d'angio-œdème, Co-Ramipril Sandoz doit être arrêté. Un traitement d'urgence doit être promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation pendant au moins 12 à 24 heures et libéré après disparition complète des symptômes.

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par IEC, y compris Co-Ramipril Sandoz (voir rubrique 4.8). Ces patients consultaient pour une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements). Les symptômes d'angio-œdème intestinal ont disparu après l'arrêt de l'IEC.

Réactions anaphylactiques pendant une désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une interruption temporaire de Co-Ramipril Sandoz doit être envisagée avant la désensibilisation.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose a été observée dans de rares cas, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients présentant une altération de leur fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du

collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et tous ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu par fermeture de l'angle

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu par fermeture de l'angle. Les symptômes comprennent l'apparition rapide d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et se produisent habituellement dans les heures, voire les semaines, qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu par fermeture de l'angle qui n'est pas traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut falloir envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle peuvent comporter des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Cancer de la peau non-mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Différences ethniques

Les IEC provoquent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les sujets de race noire que chez ceux des autres races.

Comme c'est le cas avec les autres IEC, le ramipril peut être moins efficace pour réduire la pression artérielle chez les patients de race noire que chez ceux des autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée d'un faible taux de rénine dans la population hypertendue de race noire.

Athlètes

L'hydrochlorothiazide peut induire un résultat d'analyse positif dans un test anti-dopage.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Des ajustements de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peuvent s'avérer nécessaires chez les patients diabétiques. Un diabète latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazide.

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétique thiazidique. Il peut se produire une hyperuricémie, ou une crise franche de goutte peut être provoquée chez certains patients qui reçoivent un traitement par thiazide.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'IEC. Il s'agit typiquement d'une toux non productive, persistante et résolutive après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel de la toux.

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

Il a été prouvé que l'utilisation concomitante d'IEC, 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'utilisation concomitante d'IEC, 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.

Les IEC 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.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Co-Ramipril Sandoz doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Autres

Des réactions de sensibilité peuvent se produire chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. On a fait état de la possibilité d'une exacerbation ou d'une activation d'un lupus érythémateux disséminé.

Sodium

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

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'utilisation concomitante d'IEC, 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

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème :

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

Les traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémodiafiltration utilisant certaines membranes à haut débit (par ex., les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité sur sulfate de dextrane, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est requis, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de médicament antihypertenseur.

Précautions d'emploi

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium et autres substances actives augmentant le potassium plasmatique (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le tacrolimus, la ciclosporine, l'héparine) : une hyperkaliémie peut se produire ; dès lors, une surveillance étroite du potassium sérique est nécessaire.

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Co-Ramipril Sandoz. 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 Co-Ramipril Sandoz avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du Co-Ramipril Sandoz avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

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

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

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

Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur du ramipril : une surveillance de la pression artérielle est recommandée. En outre, l'effet des sympathomimétiques vasopresseurs peut être atténué par l'hydrochlorothiazide.

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

Sels de lithium : l'excrétion du lithium peut être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium peut être augmentée. Les taux de lithium doivent être surveillés. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et accroître le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. La combinaison de ramipril et d'hydrochlorothiazide au lithium n'est par conséquent pas recommandée.

Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent se produire. L'hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques. Une surveillance particulièrement étroite de la glycémie est dès lors recommandée lors de la phase initiale d'administration conjointe.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : une réduction de l'effet antihypertenseur de Co-Ramipril Sandoz est à prévoir. De plus, un traitement concomitant par IEC et AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale ainsi qu'une augmentation de la kaliémie.

Anticoagulants oraux : l'effet anticoagulant peut être diminué par la prise simultanée d'hydrochlorothiazide.

Corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine B, carbénoxolone, quantités importantes de réglisse, laxatifs (en cas d'utilisation prolongée), et autres agents kaliurétiques ou hypokaliémiants : risque accru d'hypokaliémie.

Préparations digitaliques, substances actives connues pour allonger l'intervalle QT, et antiarythmiques : leur toxicité proarythmogène peut être augmentée ou leur effet antiarythmique diminué en présence de troubles électrolytiques (par ex., une hypokaliémie, une hypomagnésémie).

Méthylidopa : hémolyse possible.

Cholestyramine ou autres échangeurs d'ions administrés par voie entérale : absorption réduite de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques de type sulfamide doivent être pris au moins une heure avant ou quatre à six heures après ces médicaments.

Myorelaxants de type curare : intensification et prolongation possible de l'effet myorelaxant.

Sels de calcium et médicaments augmentant la calcémie : une augmentation des taux sériques de calcium est à prévoir en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ; par conséquent, une surveillance étroite du calcium sérique est requise.

Carbamazépine : risque d'hyponatrémie en raison d'un effet additif avec l'hydrochlorothiazide.

Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation induite par les diurétiques, y compris l'hydrochlorothiazide, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Pénicilline : l'hydrochlorothiazide est éliminé au niveau du tubule distal, et réduit l'excrétion de la pénicilline.

Quinine : l'hydrochlorothiazide réduit l'excrétion de la quinine.

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème : L'utilisation concomitante d'IEC avec un inhibiteur de la NEP (comme 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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Co-Ramipril Sandoz est déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et est contre-indiqué pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les résultats des études épidémiologiques évaluant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluants ; néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Sauf si l'on estime qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par IECA, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à une autre thérapie anti-hypertensive ayant un profil de sécurité d'utilisation connu pendant la grossesse. Si l'on constate une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et si nécessaire, instaurer une thérapie alternative.

On sait que l'exposition à un traitement par IEC/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIRA) durant les deuxième et troisième trimestres induit une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3). Si une exposition survient à partir du second trimestre

de la grossesse, on recommande d'effectuer une échographie de contrôle de la fonction rénale et du crâne. Les nouveau-nés dont les mères ont pris des IEC doivent être attentivement surveillés à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

En cas d'exposition prolongée durant le troisième trimestre de la grossesse, l'hydrochlorothiazide peut provoquer une ischémie fœto-placentaire et un risque de retard de croissance. De plus, de rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopenie chez des nouveau-nés ont été rapportés en cas d'exposition à proximité du terme. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique ainsi que le flux sanguin utéro-placentaire.

Allaitement

Co-Ramipril Sandoz est contre-indiqué durant l'allaitement.

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont excrétés dans le lait humain en quantités telles qu'on peut s'attendre à des effets sur l'enfant allaité, si on administre des doses thérapeutiques de ramipril et d'hydrochlorothiazide à des femmes qui allaitent. On dispose d'informations insuffisantes en ce qui concerne l'utilisation de ramipril durant l'allaitement, et il est préférable d'utiliser des traitements alternatifs dont les profils de sécurité durant l'allaitement sont mieux établis, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain. Les thiazides administrés à des mères qui allaitent ont été associés à une diminution, voire une suppression de la lactation. Une hypersensibilité aux substances actives dérivées des sulfamides, une hypokaliémie et un ictère nucléaire pourraient survenir. Étant donné le risque de réactions sévères qu'impliquent ces deux substances actives chez les bébés allaités, il faudra prendre la décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement, en tenant compte de l'importance de ce traitement pour la mère.

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

Certains effets indésirables (par ex., des symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels que des étourdissements) peuvent altérer la capacité de concentration et de réaction du patient, et dès lors constituer un risque dans les situations où ces aptitudes sont d'une importance particulière (par ex., la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

Ceci peut se produire en particulier au début du traitement, ou lors du changement de traitement à partir d'autres préparations. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines pendant plusieurs heures.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance de la combinaison ramipril + hydrochlorothiazide comporte des réactions indésirables survenant dans le contexte d'une hypotension et/ou d'une déplétion hydrique due à une diurèse accrue. La substance active ramipril peut induire une toux sèche persistante, alors que la substance active hydrochlorothiazide peut entraîner une détérioration du métabolisme du glucose, des lipides et de l'acide urique. Les deux substances actives ont des effets inverses sur le potassium plasmatique. Les effets indésirables graves comportent un angio-œdème ou une réaction anaphylactique, une insuffisance rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La fréquence des effets indésirables est définie selon 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)

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

	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)				Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*
Affections cardiaques		Ischémie myocardique, y compris angine de poitrine, tachycardie, arythmie, palpitations, œdème périphérique		Infarctus du myocarde
Affections hématologiques et du système lymphatique		Réduction du nombre de leucocytes, réduction du nombre d'érythrocytes, réduction de l'hémoglobine, anémie hémolytique, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisance médullaire, neutropénie y compris agranulocytose, pancytopenie, éosinophilie, hémococoncentration dans un contexte de déplétion hydrique
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Vertige, paresthésie, tremblement, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, dysgueusie, agueusie		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et attaque ischémique transitoire, perturbation des compétences psychomotrices, parosmie
Affections oculaires		Trouble de la vision, notamment vision trouble, conjonctivite		Xanthopsie, réduction du larmoiement dues à l'hydrochlorothiazide, épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu par fermeture de l'angle, dû à l'hydrochlorothiazide
Affections de		Bourdonnements		Altération de l'ouïe

l'oreille et du labyrinthe		d'oreilles		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux irritative non-productive, bronchite	Sinusite, dyspnée, congestion nasale	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4) due à l'hydrochlorothiazide	Bronchospasme y compris asthme aggravé, alvéolite allergique, œdème pulmonaire non cardiogénique due à l'hydrochlorothiazide
Affections gastro-intestinales		Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, gastrite, nausées, constipation, gingivite due à l'hydrochlorothiazide	Vomissements, stomatite aphteuse, glossite, diarrhée, douleur abdominale haute, bouche sèche	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés avec des IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angio-œdème de l'intestin grêle, sialadénite due à l'hydrochlorothiazide
Affections du rein et des voies urinaires		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du débit urinaire, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie		Aggravation d'une protéinurie préexistante, néphrite interstitielle due à l'hydrochlorothiazide
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Angio-œdème; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes résultant d'un angio-œdème peut avoir une issue fatale; dermatite psoriasiforme, hyperhidrose, rash, en particulier maculo-papulaire, prurit, alopecie		Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite exfoliative, réaction de photosensibilité, onycholyse, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, urticaire, lupus érythémateux disséminé dû à l'hydrochlorothiazide
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie		Arthralgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, rigidité musculo-squelettique,

				tétanie dues à l'hydrochlorothiazide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Contrôle inadéquat d'un diabète, diminution de la tolérance au glucose, augmentation de la glycémie, augmentation de l'uricémie, aggravation d'une goutte, augmentation des taux sanguins du cholestérol et/ou des triglycérides dus à l'hydrochlorothiazide	Anorexie, diminution de l'appétit, diminution de la kaliémie, soit dues à l'hydrochlorothiazide	Augmentation de la kaliémie due au ramipril	Diminution du sodium sanguin, glycosurie, alcalose métabolique, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, déshydratation dues à l'hydrochlorothiazide
Affections vasculaires		Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées vasomotrices		Thrombose dans le contexte d'une déplétion hydrique sévère, sténose vasculaire, hypoperfusion, phénomène de Raynaud, vascularite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie	Douleur dans la poitrine, pyrexie		
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou réaction anaphylactique à l'hydrochlorothiazide, augmentation des anticorps antinucléaires
Affections endocriniennes				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Affections hépatobiliaires		Hépatite cholestatique ou cytolytique (une issue fatale a été très exceptionnelle), augmentation des enzymes hépatiques et / ou de la bilirubine conjuguée, cholécystite		Insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique, lésion hépato-cellulaire

		lithiasique due à l'hydrochlorothiazide		
Affections des organes de reproduction et du sein		Impuissance érectile transitoire		Diminution de la libido, gynécomastie
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, apathie, anxiété, nervosité, troubles du sommeil y compris somnolence		État confusionnel, agitation, trouble de l'attention

* Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, choc), une bradycardie, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une arythmie cardiaque, une altération de la conscience, y compris un coma, des convulsions cérébrales, des parésies et un iléus paralytique.

Chez les patients prédisposés (par ex. hyperplasie prostatique), un surdosage en hydrochlorothiazide peut induire une rétention urinaire aiguë.

Traitement

Le patient doit être étroitement surveillé, et le traitement sera symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à rétablir la stabilité hémodynamique, notamment l'administration d'agonistes alpha-1-adrénergiques ou d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, le métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments agissant sur le système rénine angiotensine, ramipril et diurétiques, code ATC : C09 BA05.

Mécanisme d'action

Ramipril

Le ramiprilate, le métabolite actif du ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidyl-carboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine, kininase II). Cette enzyme catalyse la transformation d'angiotensine I en la substance active vasoconstrictrice angiotensine II dans les tissus, ainsi que la dégradation du vasodilatateur actif bradykinine. Une réduction de la formation d'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de bradykinine donnent lieu à une vasodilatation.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure au niveau du tubule distal. L'augmentation de l'excrétion rénale de ces ions s'accompagne d'une augmentation du débit urinaire (en raison d'une liaison osmotique de l'eau). L'excrétion du potassium et du magnésium sont augmentées, l'excrétion d'acide urique est diminuée. Les mécanismes possibles de l'action antihypertensive de l'hydrochlorothiazide pourraient être les suivants : une modification du bilan sodique, la réduction du volume de l'eau extracellulaire et du plasma, une modification de la résistance vasculaire rénale, ainsi qu'une réponse réduite à la norépinéphrine et à l'angiotensine II.

Effets pharmacodynamiques

Ramipril

L'administration de ramipril induit une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. En général, il n'y a pas de modifications majeures du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril aux patients hypertendus entraîne une réduction de la pression sanguine, tant en position couchée qu'en position debout, sans augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque.

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

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. On a montré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans.

L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

Hydrochlorothiazide

Avec l'hydrochlorothiazide, le début de la diurèse a lieu dans les 2 heures, et l'effet maximal est obtenu environ 4 heures après la prise, alors que l'action persiste pendant environ 6 à 12 heures.

Le début de l'effet antihypertenseur se manifeste après 3 à 4 jours et peut persister jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

L'effet hypotenseur s'accompagne de légères augmentations de la fraction de filtration, de la résistance vasculaire rénale et de l'activité rénine plasmatique.

Efficacité et sécurité cliniques

Administration concomitante de ramipril-hydrochlorothiazide

Dans les études cliniques, la combinaison a induit des réductions plus importantes de la pression artérielle que l'un ou l'autre produit administré seul. L'administration concomitante de ramipril et

d'hydrochlorothiazide tend à inverser la perte potassique associée au diurétique, vraisemblablement par un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. La combinaison d'un IEC et d'un diurétique thiazidique induit un effet synergique et réduit également le risque d'hypokaliémie dû au diurétique seul.

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 IEC 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 cérébrovasculaires, 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 au traitement en monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres IEC et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 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 IEC 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, 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 ictus 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.

Cancer de la peau non-mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme

Ramipril

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tractus gastro-intestinal; les pics plasmatiques sont atteints dans l'heure. Sur la base de la récupération urinaire, l'importance de l'absorption est d'au moins 56% et elle n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril est de 45%.

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

Elimination

Les métabolites sont principalement éliminés par le rein. Les concentrations plasmatiques du ramiprilat diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'ECA et de sa lente dissociation de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques.

Après administration répétée de doses uniques journalières de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13 à 17 heures pour les doses de 5 à 10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25 à 2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate. Une dose orale unique de ramipril a induit un taux indétectable de ramipril et de ses métabolites dans le lait maternel. Néanmoins, l'effet de doses multiples n'est pas connu.

Autres populations particulières

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela entraîne une augmentation des taux plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

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

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, environ 70% de l'hydrochlorothiazide sont absorbés du tractus gastro-intestinal. Les pics plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont atteints en 1,5 à 5 heures.

Distribution

La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 40%.

Biotransformation

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé presque complètement (> 95%) sous forme inchangée par les reins; 50 à 70% d'une dose orale unique sont éliminés dans les 24 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures.

Autres populations particulières

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une augmentation des taux plasmatiques de l'hydrochlorothiazide, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Ramipril et hydrochlorothiazide

L'administration concomitante de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'affecte pas la biodisponibilité des composants individuels.

On peut considérer que l'association fixe à base de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide et l'association libre équivalente de 5 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sont bioéquivalentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat et la souris, la combinaison de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'activité toxique aiguë jusqu'à 10.000 mg/kg. Les études d'administration de doses répétées menées chez le rat et le singe n'ont révélé que des troubles du bilan électrolytique.

On n'a pas réalisé d'études de la mutagénicité et de la cancérogenèse avec la combinaison, les études des composants individuels n'ayant révélé aucun risque.

Les études de la reproduction chez le rat et le lapin ont révélé que la combinaison est un peu plus toxique que l'un ou l'autre des composants individuels, mais aucune des études n'a révélé d'effet tératogène de la combinaison.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Bicarbonate de sodium
Fumarate de stéaryle sodique

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.

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

Flacon en HDPE : Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium dans une boîte en carton ou flacon en HDPE. Le flacon est fermé par un bouchon à visser en polypropylène et contient un agent dessiccateur (gel de silice, blanc).

Présentations :

Flacon en HDPE : 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimés.

Plaquette : 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 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 MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE280384 (plaquette)

BE281355 (flacon en HDPE)

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

Date de première autorisation : 20 février 2006

Date de dernier renouvellement : 05 novembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025