ANSM - Mis à jour le : 12/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PREMINOR 5 mg/5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ramipril..... 5 mg

Amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine)..... 5 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

PREMINOR 5 mg/5 mg, gélule : capsule de gélatine dure, taille 1, tête : rose opaque, corps : blanc opaque, avec impression noire : R 5 mg A 5 mg.

Contenu de la gélule : poudre blanche ou blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PREMINOR est indiqué dans le traitement de l'hypertension, en thérapie de substitution chez les adultes bien contrôlés avec les produits individuels administrés simultanément au même niveau de dose que dans la combinaison, mais en comprimés séparés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne recommandée est d'une gélule du dosage donné.

La combinaison fixe de PREMINOR n'est pas adaptée à une première ligne de traitement.

Avant de passer à PREMINOR, les patients doivent avoir une pression artérielle contrôlée sous dose stable des composants seuls pris simultanément. La dose de PREMINOR doit être basée sur la dose des composants individuels de la combinaison au moment de la substitution.

Si un changement de posologie est requis, il doit être effectué par titration individuelle de chacun des composants de la combinaison.

Populations spéciales

Patients sous traitement diurétique

Chez les patients traités par diurétiques, la prudence est recommandée car une déplétion en sels et/ou en fluides peut survenir dans cette population. La fonction rénale et le taux sérique de potassium doivent être surveillés.

Patients présentant une insuffisance rénale

Pour déterminer la dose de départ et la dose d'entretien optimales chez les patients insuffisants rénaux, une titration individuelle doit être effectuée en utilisant les composants individuels amlodipine et ramipril.

La fonction rénale et les taux sériques de potassium doivent être surveillés pendant le traitement par PREMINOR. En cas de dégradation de la fonction rénale, l'utilisation de PREMINOR doit être interrompue et remplacée par les composants individuels correctement ajustés.

La dose quotidienne de ramipril chez les patients souffrant d'insuffisance rénale 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 de ramipril est de 10 mg ;

- si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg ;

- si la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 ml/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg ;

- chez les patients hypertendus sous hémodialyse : le ramipril est légèrement dialysable ; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale est de 5 mg ; ce médicament doit être administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse.

Aucun ajustement posologique de l'amlodipine n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

L'amlodipine n'est pas dialysable. L'amlodipine doit être administrée avec une prudence particulière chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination de l'amlodipine peut être prolongée. Aucune recommandation posologique précise concernant l'amlodipine n'a été établie ; ce médicament doit donc être administré avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le traitement par ramipril doit être initié uniquement sous étroite surveillance médicale, et la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg.

Population de patients âgés

Les doses usuelles d'amlodipine peuvent être administrées chez les patients âgés ; cependant, l'augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 5.2).

La dose initiale de ramipril doit être plus basse et les ajustements de dose ultérieurs doivent être plus progressifs en raison d'un risque majoré d'effets indésirables. L'administration de PREMINOR n'est pas recommandée chez les patients très âgés et fragiles. »

Population pédiatrique

L'utilisation de PREMINOR n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

Mode d’administration

Les gélules doivent être prises par voie orale, une fois par jour à la même heure de la journée, au cours ou en dehors des repas. Elles ne doivent pas être mâchées ni écrasées. Elles ne doivent pas être prises avec du jus de pamplemousse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au ramipril, à l’amlodipine, ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), aux dérivés de dihydropyridine ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées au Ramipril

- L'usage concomitant de PREMINOR et de produits à base d'aliskirène est contre-indiqué 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).
- L’utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et de PREMINOR ne doit pas être instaurée moins de 36 heures suivant la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubrique 4.4 et 4.5)
- Antécédent d'angio-œdème (héréditaire, idiopathique ou dû à un angio-œdème antérieur avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).
- Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale significative de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale d'un rein fonctionnel unique.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypotension ou état instable sur le plan hémodynamique.

Liées à l'amlodipine

- Hypotension sévère.
- Choc (notamment choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (notamment sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Liées au Ramipril

Populations spéciales

Grossesse :

Les IEC, comme le ramipril, ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite d'un traitement avec un IEC/ARA II soit considérée 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 de grossesse, le traitement avec IEC/ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Patients à risque particulier d'hypotension

- Patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé sont exposés à un risque de chute aiguë importante de la pression sanguine et d'une détérioration de la fonction rénale due à l'inhibition de l'IEC, surtout lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois, ou lors d'une première augmentation de la posologie.

Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone doit être attendue, et une surveillance médicale est nécessaire, avec une surveillance de la pression artérielle, notamment dans les cas suivants :

- patients présentant une hypertension sévère
- patients présentant une insuffisance cardiaque congestive décompensée
- patients présentant une obstruction hémodynamique significative de l'éjection ou du remplissage ventriculaire gauche (notamment sténose aortique ou mitrale)
- patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale avec second rein fonctionnel
- patients avec cirrhose du foie et/ou ascite
- patients subissant une chirurgie majeure ou en cours d'anesthésie avec des agents induisant une hypotension.

Il est généralement recommandé de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion électrolytique avant l'instauration du traitement (chez les patients avec insuffisance cardiaque, il convient cependant d'évaluer soigneusement le risque de surcharge volumique).

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

Des données démontrent que l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène majore le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë). La stratégie de double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'IEC, d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit survenir que sous la surveillance d'un spécialiste et soumis à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

- Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante post-infarctus du myocarde.

- Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë.

Population de patients âgés

Voir rubrique 4.2.

Chirurgie

Il est recommandé d'interrompre le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le ramipril un jour avant toute intervention chirurgicale si cela est possible.

Surveillance de la fonction rénale

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

Angio-œdème

Des cas d'angio-œdèmes ont été rapportés chez des patients traités par IEC, notamment avec le ramipril (voir rubrique 4.8). En cas d'angio-œdème, l'administration de ramipril doit être arrêtée.

Un traitement d'urgence doit être rapidement instauré. Le patient devra être gardé en observation pendant au moins 12 à 24 heures et ne pourra quitter l'hôpital qu'après la disparition complète des symptômes.

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez des patients traités avec des IEC, notamment avec le ramipril (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements).

L’usage concomitant d’IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiqué en raison d’un risque majoré d’angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être initié moins de 36 heures suivant la dernière dose de PREMINOR. Le traitement par PREMINOR ne doit pas être initié moins de 36 heures suivant la dernière dose se sacubitril/valsartan (voir rubrique 4.3 et 4.5)

L’usage concomitant d’IEC et de racécadotril, d’inhibiteur de mTOR (sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de vildagliptine peut augmenter le risque d’angiooedème (gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). Le traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine doit être instauré avec prudence chez les patients déjà traités par IEC. En conséquence, une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque est requise avant l’instauration d’un traitement concomitant par IEC et racédocatril.

Réactions anaphylactiques pendant une désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes à des venins d'insecte et à d'autres allergènes sont plus élevées sous traitement par IEC. Une suspension temporaire du ramipril doit être envisagée avant la désensibilisation.

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités avec des IEC, notamment avec le ramipril. Les patients qui présentent un risque de développement d'hyperkaliémie sont les insuffisants rénaux, les patients âgés (>70 ans), les patients avec diabète sucré non contrôlé, et les patients qui utilisent des sels de potassium, des diurétiques d'épargne potassique ou d'autres substances actives induisant une augmentation du taux plasmatique de potassium, et les patients qui présentent des troubles comme une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë ou une acidose métabolique. Si une utilisation concomitante des médicaments mentionnés ci-dessus est considérée nécessaire, il est recommandé de surveiller régulièrement le taux sérique de potassium (voir rubrique 4.5).

Hyponatrémie

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone diurétique (SIADH) et une hyponatrémie subséquente ont été observés chez des patients traités par ramipril. Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de sodium chez les patients âgés et les autres patients à risque d'hyponatrémie.

Potassium sérique

Les IEC peuvent induire une hyperkaliémie dans la mesure où ils inhibent la libération d’aldostérone. Cet effet est généralement non significatif chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients souffrant d’insuffisance rénale et/ou ceux prenant des suppléments de potassium (incluant les substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole, également appelé triméthoprime/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 doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des IEC, et le taux sérique de potassium ainsi que la fonction rénale doivent être surveillés (voir rubrique 4.5)

Neutropénie/agranulocytose

De rares cas de neutropénie/agranulocytose, ainsi que de thrombocytopénie et d'anémie, ont été rapportés, ainsi que des cas de dépression médullaire. Il est recommandé de surveiller la numération des globules blancs afin de pouvoir détecter une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au début du traitement et chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale, chez ceux atteints d’une maladie concomitante du collagène (par ex. lupus érythémateux ou sclérodermie) et chez ceux traités par d'autres médicaments susceptibles de modifier la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques

Les IEC peuvent induire un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients à peau noire que chez les autres patients. Comme d'autres IEC, le ramipril peut être moins efficace pour réduire la pression artérielle des patients à peau noire que chez les autres patients, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée d'hypertension associée à un faible taux de rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

Des cas de toux ont été rapportés avec l'utilisation d'IEC. Cette toux est typiquement non productive, persistante, et disparaît après l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IEC.

Liées à l'amlodipine

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Populations spéciales

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Dans une étude à long terme contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires était supérieure dans le groupe traité par amlodipine comparé au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques, incluant l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent majorer le risque d'événements cardiovasculaires futurs et la mortalité.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. L'amlodipine doit donc être initiée avec précaution au plus bas de l'éventail des doses et la prudence est recommandée, tant au début du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Population de patients âgés

Chez les patients âgés, l'augmentation posologique doit être faite avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

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

Liées au Ramipril

Associations contre-indiquées

Traitements extracorporels entraînant un contact entre le sang et des surfaces chargées négativement, comme une dialyse ou une hémofiltration utilisant certaines membranes à haute perméabilité (par ex. membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran, en raison de l'augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est nécessaire, il convient

d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agents antihypertenseurs.

L'usage concomitant d'IEC et d'une combinaison de sacubitril/valsartan est contre-indiqué, dans la mesure où l'inhibition concomitante de la néprilysine (endopeptidase neutre, NEP) et de l'ECA peut majorer le risque d'angio-œdème. Une combinaison de sacubitril/valsartan ne doit pas être instaurée avant 36 heures suivant la prise de la dernière dose du traitement par IEC. Le traitement par IEC ne doit pas être initié avant 36 heures suivant la dernière dose d'une combinaison de sacubitril/valsartan (voir rubrique 4.3)

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Diurétiques épargneurs de potassium, supplément de potassium ou substituts de sel à base de potassium

Bien que le potassium sérique reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par PREMINOR. Les diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium, ou les substituts de sel à base de potassium peuvent induire des élévations significatives du potassium sérique. Il convient d'être également prudent lors de la co-administration de PREMINOR avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, notamment le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. En conséquence, l'association de PREMINOR aux médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si leur usage est indiqué, ils doivent être utilisés avec prudence avec des contrôles fréquents du potassium sérique.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de la prise concomitante d'IEC et d'héparine. La surveillance du potassium sérique est recommandée.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de la prise concomitante d'IEC et de ciclosporine.La surveillance du potassium sérique est recommandée

Antihypertenseurs (notamment les diurétiques) et autres substances susceptibles d'abaisser la pression artérielle (notamment dérivés nitrés, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques, consommation aiguë d'alcool, baclofène, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : Une potentialisation du risque d'hypotension doit être attendue (voir rubrique 4.2 pour les diurétiques)

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II ou l'aliskirène

Des données d'essais cliniques ont démontré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) via l'utilisation combinée d'IEC, d'antagoniste de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) comparé à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

L'utilisation concomitante d'IEC et de racécadotril peut majorer le risque d'angio-œdème car le métabolite actif du racécadotril, tiorfan, a un effet inhibiteur sur la néprilysine (endopeptidase neutre, NEP) (voir rubrique 4.4).

Une augmentation du risque d'angio-œdème est possible chez les patients prenant simultanément un IEC et de la vildagliptine.

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

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

Sels de lithium : l'excrétion du lithium peut être réduite par les IEC, ce qui peut donc entraîner une augmentation de la toxicité du lithium. Le taux de lithium doit être surveillé.

Antidiabétiques, incluant l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance de la glycémie est recommandée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : une réduction de l'effet antihypertenseur du ramipril doit être attendue. En outre, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut entraîner une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, ainsi qu'une augmentation de la kaliémie.

Inhibiteurs de mTOR :

Un risque majoré d'angio-œdème est possible chez les patients prenant simultanément des médicaments comme les inhibiteurs de mTOR (notamment temsirolimus, évérolimus, sirolimus). Il convient d'être prudent lors de l'instauration du traitement.

Triméthoprime seul et en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) :

Une incidence majorée des hyperkaliémies a été observée chez des patients prenant des IEC et du triméthoprime seul et dans des combinaisons à dose fixe avec le sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

Liées à l'amlodipine

Effets des autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4 : l’utilisation concomitante d’amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l’érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de l'exposition à l'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

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

Inducteurs du CYP3A4 : en cas d'administration concomitante d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. En conséquence, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation de la dose envisagée, tant pendant qu'après le traitement concomitant, en particulier avec des inducteurs du CYP3A4 puissants (rifampicine, millepertuis).

L’administration d’amlopidine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n’est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (injection) : Chez l’animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l’administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d’hyperkaliémie, il est recommandé d’éviter l’administration concomitante d’inhibiteurs calciques comme l’amlodipine

chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Tacrolimus

Il existe un risque d'élévation des taux plasmatiques de tacrolimus lorsqu'il est administré avec l'amlodipine ; cependant, le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter toute toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité par tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus si nécessaire.

Ciclosporine

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ni dans d'autres populations, à l'exception des patients transplantés rénaux, chez lesquels des augmentations variables de la concentration minimale (moyenne, 0% - 40%) de ciclosporine ont été observées. Il doit être envisagé de surveiller les concentrations de ciclosporine chez les patients transplantés rénaux sous amlodipine ; des réductions posologiques de la ciclosporine doivent être effectuées le cas échéant.

Simvastatine

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, de la digoxine et de la warfarine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

PREMINOR n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de grossesse et est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse.

PREMINOR n'est pas recommandé pendant l'allaitement. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par PREMINOR doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par amlopidine pour la mère.

Grossesse

Liées au Ramipril

L'utilisation d'IEC n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IEC est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après une exposition à des IEC au cours du premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; une légère augmentation du risque ne peut cependant pas être exclue. À moins que la poursuite d'un

traitement avec un IEC soit considérée 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 de grossesse, le traitement avec IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré.

L'exposition à un IEC au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie du fœtus pour vérifier la fonction rénale et le crâne. Les nourrissons dont la mère a pris des IEC doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Liées à l'amlodipine

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Liées au Ramipril

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

Liées à l'amlodipine

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée dans un intervalle interquartile de 3 – 7%, avec un maximum de 15%. L'effet de l'amlodipine chez les nourrissons n'est pas connu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlopidine pour la mère.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlopidine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

PREMINOR peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets secondaires (par exemple des symptômes de diminution de la pression sanguine comme des vertiges, des céphalées ou une fatigue) peuvent affecter la capacité de concentration et de réaction du patient, et donc constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

Ces effets peuvent survenir plus particulièrement au début du traitement ou lors de changement d'un médicament à un autre. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche et persistante et des réactions dues à l'hypotension. Les effets indésirables graves sont les suivants : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, angio-œdème, hyperkaliémie, insuffisance rénale ou hépatique, pancréatite, réactions cutanées sévères et neutropénie/agranulocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par amlodipine sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés indépendamment au cours du traitement par ramipril et par amlodipine :

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Éosinophilie	
	Rare	Diminution du nombre de leucocytes (notamment neutropénie ou agranulocytose), diminution du nombre d’hématies, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de plaquettes	
	Très rare		Leucocytopénie, thrombocytopénie
	Indéterminée	Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique	
Affections du système immunitaire	Très rare		Réactions allergiques
	Indéterminée	Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, élévation des anticorps antinucléaires	

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Augmentation du potassium dans le sang	
	Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit,	
	Très rare		Hyperglycémie
	Indéterminée	Diminution du taux de sodium sanguin	
Affections endocriniennes	Indéterminée	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil notamment somnolence	Insomnie, changement de l’humeur (y compris anxiété), dépression
	Rare	État confusionnel	Confusion
	Indéterminée	Trouble de l'attention	
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, vertiges	Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)
	Peu fréquent	Vertiges, paresthésie, agueusie, dysgueusie,	Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
	Rare	Tremblement, trouble de l'équilibre	
	Très rare		Hypertonie, neuropathie périphérique

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Indéterminée	Ischémie cérébrale, notamment accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des facultés psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie	Syndromes extrapyramidaux	
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels notamment vision trouble	Troubles visuels (incluant diplopie)
	Rare	Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent		Acouphène
	Rare	Troubles de l'audition, acouphènes	
Affections cardiaques	Fréquent		Palpitations
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, notamment angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmie, palpitations, œdème périphérique	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
	Très rare		Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension, diminution de la pression artérielle orthostatique, syncope	Bouffées congestives
	Peu fréquent	Bouffées congestives	Hypotension
	Rare	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite	
	Très rare		Vascularite
	Indéterminée	Syndrome de Raynaud	

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux non productive irritante, bronchite, sinusite, dyspnée	Dyspnée
	Peu fréquent	Bronchospasme notamment asthme aggravé, congestion nasale	Rhinite
	Très rare		Toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie, troubles du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
	Peu fréquent	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), augmentation du taux des enzymes pancréatiques, angio-œdème de l'intestin grêle, douleur abdominale haute notamment gastrite, constipation, sécheresse buccale	Vomissements, sècheresse buccale
	Rare	Glossite	
	Très rare		Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
	Indéterminée	Stomatite aphteuse	
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée,	
	Rare	Ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires	

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Très rare		Hépatite, jaunisse, élévation des enzymes hépatiques*	
Indéterminée	Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement fatale)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, en particulier maculo-papuleux	
	Peu fréquent	Angio-œdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies respiratoires par un angio-œdème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose.	Nécrolyse épidermique toxique, alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose, prurit, rash, exanthème
	Rare	Dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse,	
	Très rare	Réaction de photosensibilité	Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
	Indéterminée	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichenoïde, alopécie	

Classe de système d'organe	Fréquence	Ramipril	Amlodipine
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Spasmes musculaires, myalgie	Œdèmes des chevilles, crampes musculaires
	Peu fréquent	Arthralgie	Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale, notamment insuffisance rénale aiguë, augmentation du débit urinaire, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation du taux sanguin d'urée, augmentation de la créatininémie	Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction érectile passagère, diminution de la libido	Impuissance, gynécomastie
	Indéterminée	Gynécomastie	
Affections générales ou au niveau du site d'administration	Très fréquent		Œdème
	Fréquent	Douleur thoracique, fatigue	Fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Pyrexie	Douleur thoracique, douleur, malaise
	Rare	Asthénie	
Investigations	Peu fréquent		Prise de poids, perte de poids

* - le plus souvent avec cholestase

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'informations sur le surdosage avec Ramipril/Amlodipine chez l'homme.

Liées au Ramipril

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

Liées à l'amlodipine

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.

Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une élévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine. Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique, code ATC : C09 BB07.

Ramipril

Mécanisme d'action

Le ramiprilate, le métabolite actif de la promolécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II).

Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une molécule vasoconstrictrice active, ainsi que la dégradation de la bradykinine, un vasodilatateur actif. La réduction de la formation d'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

Comme l'angiotensine II stimule également la libération d'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie avec un IEC est plus faible chez les patients hypertendus à peau noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertendue à faible taux de rénine) que chez les autres patients.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés antihypertensives :

L'administration de ramipril produit une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. On n'observe généralement aucun changement majeur du débit plasmatique rénal et du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle en décubitus dorsal et en position debout, sans augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une administration unique apparaît 1 à 2 heures après l'administration orale. L'effet maximal d'une administration unique est généralement atteint 3 à 6 heures après l'administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure généralement 24 heures.

L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu avec du ramipril apparaît généralement après 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement de longue durée de 2 ans. L'arrêt brutal du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rebond rapide et excessive de la pression sanguine.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention cardiovasculaire

Dans une étude préventive contrôlée par placebo (étude HOPE), le ramipril a été ajouté à un traitement standard chez plus de 9.200 patients. L'étude a inclus des patients présentant une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire à cause soit d'une maladie cardiovasculaire athérothrombotique (antécédent de coronaropathie, 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, taux bas de cholestérol à lipoprotéines de haute densité ou tabagisme).

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 (critères principaux combinés).

Tableau 1. Étude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril %	**Placebo %**	**Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)**	**valeur de p**
Tous les patients	n=4.645	N=4.652		
Événements primaires combinés	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	0,001

Infarctus du myocarde	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	0,001
Décès de causes cardiovasculaires	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	0,001
Accident vasculaire cérébral	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	0,001
Critères d'évaluation secondaires				
Décès toutes causes confondues	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Nécessité 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 protocole médical actuel, par rapport au placebo, chez 3 577 patients âgés d'au moins 55 ans (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), avec une pression artérielle normale ou une hypertension.

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

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

Deux vastes études contrôlées randomisées (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) ont évalué l'utilisation d'un IEC associé à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ONTARGET était une étude menée chez des patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou un diabète de type 2 accompagné de signes d'insuffisance organique terminale. VA NEPHRON-D était une étude menée chez des patients ayant un diabète de type 2 et une néphropathie diabétique.

Ces études n'ont démontré aucun effet bénéfique significatif sur les critères rénaux et/ou cardiovasculaires et la mortalité, tandis qu'un risque majoré d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension était observé comparé à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était une étude conçue pour évaluer le bénéfice de l'adjonction de l'aliskirène à une thérapie standard par IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale chronique, une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque majoré d'effets indésirables. Le décès cardiovasculaire et l'accident vasculaire cérébral étaient tous deux numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène comparé au groupe placebo, et les événements indésirables et événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Amlodipine

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.

2) Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlopidine.

L'amlopidine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque

Dans une étude à long terme contrôlée contre placebo (PRAISE-2) de l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV, sans symptômes cliniques ou résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, sous doses stables d'IEC, de digitaliques, et de diurétiques, l'amlodipine n'avait aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdèmes pulmonaires.

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III-IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée versus placebo (PRAISE-2) sur Istin chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, Istin était associé à une augmentation des notifications d'œdèmes pulmonaires.

Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Traitement to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)

Une étude en double aveugle randomisée, l'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première ligne par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33.357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal composite regroupait les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlopidine et le traitement à base de chlortalidone : RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p=0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine par rapport au groupe chlortalidone (10,2 % versus 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlopidine et le traitement à base de chlortalidone : RR 0,96 ; IC 95% [0,89-1,02] ; p=0,20.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ramipril

Absorption

Après une administration orale, le ramipril est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal : le pic de concentration plasmatique du ramipril est obtenu en une heure. Sur la base de la récupération urinaire, l'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Après une administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, est de 45 %. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. La concentration plasmatique à l'équilibre du ramiprilate après une prise unique quotidienne de doses habituelles de ramipril est atteinte aux environs du quatrième jour du traitement.

Distribution

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

Métabolisme

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. La concentration plasmatique du ramiprilate diminue 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 une concentration plasmatique très basse. Après une administration répétée de doses quotidiennes uniques de ramipril, la demi-vie effective de la concentration de ramiprilate était de 13– 17 heures pour les doses de 5– 10 mg, et était plus longue pour les doses plus faibles de 1,25– 2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate. L'administration d'une dose orale unique de ramipril a induit des taux indétectables de ramipril et de son métabolite dans le lait maternel. L'effet d'une administration répétée n'est cependant pas connu.

Patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Il en résulte une augmentation de la concentration plasmatique du ramiprilate, qui baisse plus lentement que chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique, la métabolisation du ramipril en ramiprilate était retardée, à cause de la moindre activité des estérases hépatiques, et le taux plasmatique de ramipril était augmenté. Cependant, le pic de la concentration plasmatique du ramiprilate observé chez ces patients n'était pas différent de celui observé chez les sujets ayant une fonction hépatique normale.

Allaitement

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

Amlodipine

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques

Après une administration orale de doses thérapeutiques, l’amlodipine est bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures post-dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80%. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études *in vitro* ont démontré qu'environ 97,5% de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Biotransformation/élimination

La demi-vie d’élimination plasmatique terminale est d’environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise journalière unique. L'amlodipine est fortement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l’urine.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l’administration d’amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d’insuffisance hépatique ont une clairance de l’amlodipine diminuée résultant en une demi-vie plus longue et une augmentation de l’ASC d’environ 40-60%.

Utilisation chez les patients âgés

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l’amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l’amlodipine a tendance à diminuer avec

pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Liées au Ramipril

Le ramipril par voie orale s'est avéré dénué de toxicité aiguë chez les rongeurs et le chien.

Des études d'évaluation de l'administration orale chronique ont été menées sur le rat, le chien et le singe.

Des signes de modifications des électrolytes plasmatiques et de l'hémogramme ont été observés dans ces 3 espèces.

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

Le rat, le chien et le singe ont toléré des doses quotidiennes de respectivement 2, 2,5 et 8 mg/kg/j, sans présenter d'effets nocifs.

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

La fécondité n'était pas affectée chez les rats mâles et femelles.

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

Une étude approfondie du potentiel mutagène, basée sur plusieurs systèmes de test, n'a mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène ou génotoxique du ramipril.

Un endommagement irréversible des reins a été observé chez de très jeunes rats auxquels une dose unique de ramipril avait été administrée.

Liées à l'amlodipine

Reprotoxicité

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

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (8 fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2).

Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli ont été observées.

Carcinogenèse, mutagenèse

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

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), fumarate de stéaryle sodique.

Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.

Encre :

Gomme-laque, oxyde de fer noir (E172), propylèneglycol (E1520), hydroxyde d'ammonium 28%.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

LABORATOIRES LEURQUIN MEDIOLANUM
86/88 RUE AMPERE
ZI DES CHANOUX
93330 NEUILLY SUR MARNE

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

- 34009 301 545 3 3 : Gélules sous plaquette (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Boîte de 28.
- 34009 301 761 1 5 : Gélules sous plaquette (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Boîte de 30.
- 34009 301 761 2 2 : Gélules sous plaquette (PA/Aluminium/PVC/Aluminium). Boîte de 90.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I