ANSM - Mis à jour le : 22/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ramipril..... 5,00 mg
Hydrochlorothiazide..... 12,50 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé oblong, plat, rose, avec une barre de cassure sur une face et marqué « R » et « 2 » de part et d'autre de cette barre.

La barre de cassure permet seulement de 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 association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le ramipril seul ou l'hydrochlorothiazide seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA une fois par jour, au même moment de la journée, généralement le matin.

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

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché ni écrasé.

Adultes

La dose sera individualisée selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle tensionnel.

L'administration de l'association fixe de ramipril et d'hydrochlorothiazide est généralement recommandée après ajustement posologique de l'un des composants individuels.

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA sera débuté à la posologie la plus faible disponible. Si nécessaire, la dose pourra être progressivement augmentée de manière à atteindre la pression artérielle cible ; les doses maximales autorisées sont de 10 mg de ramipril et de 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Populations particulières

Patients traités par diurétiques

Chez les patients traités simultanément par des diurétiques, une hypotension pouvant suivre la mise en route du traitement, il est recommandé de prendre des précautions. La réduction de la dose du diurétique ou l'arrêt du diurétique doivent être envisagés avant la mise en route d'un traitement par RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA.

Si l'arrêt n'est pas possible, il est recommandé de débuter le traitement avec la dose la plus faible possible de ramipril en association (1,25 mg par jour). Ensuite, il est recommandé de modifier la dose initiale journalière sans dépasser 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Patients ayant une insuffisance rénale

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, en raison de son 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 RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine située entre 30 et 60 mL/min seront traités uniquement par l'association à la dose fixe la plus faible de ramipril et d'hydrochlorothiazide après administration du ramipril seul. Les doses maximales autorisées sont de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Patients ayant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, un traitement par RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA sera mis en route sous étroite surveillance médicale, avec des doses maximales quotidiennes de 2,5 mg de ramipril et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Les doses initiales seront plus faibles, et l'ajustement ultérieur de la dose sera plus graduel, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles.

Population pédiatrique

L'utilisation de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée, en raison de données insuffisantes de tolérance et d'efficacité.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), à l'hydrochlorothiazide, à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédents d'angiœdème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angiœdème avec les IEC ou les ARA II).

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).

- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique.

- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

- Allaitement (voir rubrique 4.6).

- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min chez un patient non dialysé.

- Troubles électrolytiques cliniquement significatifs susceptibles de s'aggraver après traitement par RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (voir rubrique 4.4).

- Insuffisance hépatique sévère.

- Encéphalopathie hépatique.

- L’association de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA à des médicaments contenant de l’aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

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

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

Populations particulières

Patients à risque particulier d'hypotension

- Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé

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

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

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

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

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

La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Hyperaldostéronisme primaire

L'association de ramipril + hydrochlorothiazide ne représente pas un traitement de choix pour l'hyperaldostéronisme primaire. Si l'association ramipril + hydrochlorothiazide est utilisée chez un patient souffrant d'hyperaldostéronisme primaire, une surveillance soigneuse de la kaliémie est nécessaire.

Sujets âgés

Voir rubrique 4.2.

Patients souffrant de maladie du foie

Des troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients souffrant de pathologies hépatiques.

Chirurgie

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

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines du traitement. Une surveillance particulièrement soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Le risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale ou avec une maladie réno-vasculaire y compris les patients avec une sténose unilatérale de l'artère rénale hémodynamiquement pertinente.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant de néphropathies, les thiazidiques peuvent précipiter une urémie. Des effets cumulés du principe actif peuvent se développer chez les patients insuffisants rénaux. En cas de manifestation d'une insuffisance rénale progressive, telle qu'indiquée par une élévation de l'azotémie, une réévaluation soigneuse du traitement est nécessaire, et l'arrêt du traitement diurétique à envisager (voir rubrique 4.3).

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une détermination périodique des électrolytes sanguins sera réalisée à intervalles appropriés. Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer avec la prise de diurétiques thiazidiques, le traitement simultané par ramipril pourrait réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est le plus élevé chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique, les patients ayant une diurèse rapide, les patients recevant un traitement électrolytique inadéquat, et les patients recevant un traitement simultané de corticoïdes ou d'ACTH (voir rubrique 4.5). La première mesure des taux plasmatiques de potassium sera menée au cours de la première semaine de traitement. Si de faibles taux de potassium sont décelés, une correction est requise.

Une hyponatrémie de dilution peut survenir. La réduction des taux de sodium peut initialement être asymptomatique et une vérification régulière est donc nécessaire. Les tests seront plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques. Les thiazidiques se sont avérés augmenter l'excrétion urinaire du magnésium, avec pour résultat possible une hypomagnésémie.

Surveillance des électrolytes :Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives associées à des augmentations de la kaliémie (par exemple, héparine, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association 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 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).

Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (voir rubrique 4.5).

Surveillance des électrolytes : Hyponatrémie

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (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

Les troubles électrolytiques dus à un traitement diurétique, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner une encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de maladie du foie. Le traitement sera immédiatement stoppé en cas d'encéphalopathie hépatique.

Hypercalcémie

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

Angiœdème

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

Ce risque d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) peut être augmenté chez les patients prenant des traitements concomitants susceptibles de provoquer un angio-oedème comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus), la vildagliptine ou les inhibiteurs de la néprilysine (NEP) (comme le racécadotril).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA. Le traitement par RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'angiœdème, RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA doit être arrêté.

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

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

Les symptômes de l'angiœdème intestinal ont disparu après l'arrêt du traitement par IEC.

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation

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

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, RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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.

Neutropénie/agranulocytose

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

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome par fermeture d'angle

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut déclencher une réaction idiosyncrasique aboutissant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu par fermeture d'angle. Les symptômes, qui apparaissent typiquement des heures ou des semaines après le début du traitement, incluent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire. Un glaucome aigu par fermeture d'angle non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le premier traitement consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être considéré si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque pour développer un glaucome aigu par fermeture d'angle peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Particularités ethniques

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angiœdème chez les patients noirs que chez les patients non noirs. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets issus de populations noires que chez les sujets d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertendue noire.

Athlètes

L'hydrochlorothiazide peut produire un résultat d'analyse positif lors d'un test antidopage.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement thiazidique peut entraîner une intolérance glucidique. Chez les patients diabétiques, des ajustements posologiques de l'insuline ou des agents hypoglycémiants oraux pourraient être requis. Un diabète sucré latent pourrait devenir manifeste au cours d'un traitement thiazidique.

Des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées à un traitement par diurétique thiazidique. Une hyperuricémie peut survenir, ou une crise franche de goutte être précipitée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

Toux

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

Autres

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. La possibilité d'une exacerbation ou d'une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée.

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

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

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

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).

Excipient(s)

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

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

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

Associations contre-indiquées

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

+ Médicaments augmentant le risque d'angiœdème

L'utilisation concomitante des IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement avec ramipril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la prise de la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan. L'association sacubitril/valsartan ne doit pas être débutée moins de 36 heures après la dernière dose de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l’angiotensine II, le triméthoprime seul et sous forme d’association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, le tacrolimus, la ciclosporine)

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par ramipril/hydrochlorothiazide. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l’administration de ramipril/hydrochlorothiazide avec d’autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l’amiloride. Par conséquent, l’association du ramipril/hydrochlorothiazide 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.

+ Agents antihypertenseurs (par ex. les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par ex. les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine)

Une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (voir rubrique 4.2 concernant les diurétiques).

+ Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur du ramipril

Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

De plus, l’effet des sympathomimétiques vasopresseurs peut être atténué par l’hydrochlorothiazide.

+ Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine

Probabilité accrue de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).

+ Sels de lithium

L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. Les taux de lithium doivent être surveillés. La prise simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et aggraver le risque déjà élevé de toxicité du lithium avec les IEC. L'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide au lithium n'est par conséquent pas recommandée.

+ Agents antidiabétiques, y compris l'insuline

Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. L'hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques. Une surveillance glycémique particulièrement étroite est donc recommandée lors de la phase initiale d'administration conjointe.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique

Une réduction de l'effet antihypertenseur de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est à prévoir. En outre, un traitement concomitant d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.

+ Anticoagulants oraux

L'effet anticoagulant peut être diminué par la prise simultanée d'hydrochlorothiazide.

+ Corticoïdes, 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 arythmogène peut être accrue ou leur effet antiarythmique diminué en présence de troubles électrolytiques (tels une hypokaliémie, une hypomagnésémie).

+ Méthyldopa

Hémolyse possible.

+ Cholestyramine ou autres échangeurs d'ions administrés par voie entérale

Absorption réduite de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques sulfamides seront 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 élevant la calcémie

Une élévation des taux de calcium est à prévoir en cas d'administration simultanée d'hydrochlorothiazide ; par conséquent, une surveillance étroite de la calcémie 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 lorsque des doses importantes de produits de contraste iodés sont utilisées.

+ 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.

+ Inhibiteurs de la protéine mTOR ou vildagliptine

L’utilisation concomitante d’IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d’angiœdème (voir rubrique 4.4). Une prudence particulière devra être observée au début du traitement (voir rubrique 4.4).

+ Inhibiteurs de la néprilysine (NEP)

Une majoration du risque d’angio-œdème a été rapportée en cas d’utilisation concomitante d’IEC et d’inhibiteur de la néprilysine (NEP) comme le racécadotril (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et est contre-indiqué aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue.

A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC/antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) doit

être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

L'hydrochlorothiazide, en cas d'exposition prolongée au cours du troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une ischémie fœto-placentaire et un risque de retard de croissance. En outre, de rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveau-nés en cas d'exposition à l'approche du terme. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire.

Allaitement

RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est contre-indiqué durant l'allaitement.

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont excrétés dans le lait maternel à un degré tel que des effets sur l'enfant allaité sont probables si des doses thérapeutiques de ramipril et d'hydrochlorothiazide sont administrées à la mère qui allaite.

Les informations disponibles concernant l'utilisation du ramipril au cours de l'allaitement sont insuffisantes, et des traitements alternatifs disposant de profils de tolérance mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain. La prise de thiazidiques par des femmes allaitantes a été associée à une diminution voire une suppression de la lactation. Une hypersensibilité aux substances actives dérivées des sulfamides, une hypokaliémie ou un ictère nucléaire peuvent survenir.

En raison du potentiel de réactions graves à ces deux substances actives chez les enfants allaités, une décision devra être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou du 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. les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient, et par conséquent constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).

Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance du ramipril + hydrochlorothiazide comporte des réactions indésirables survenant dans un contexte d'hypotension et/ou de déplétion hydrique due à une diurèse accrue. Le ramipril peut induire une toux sèche persistante, alors que la substance active

l'hydrochlorothiazide peut entraîner une aggravation du métabolisme du glucose, des lipides et de l'acide urique. Les deux substances actives ont des effets inverses sur la kaliémie. Les réactions indésirables graves comprennent un angiœdème ou une réaction anaphylactique, une insuffisance rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

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

Très fréquentes (? 1 / 10) ; fréquentes (? 1 / 100 à 1 / 10) ; peu fréquentes (? 1 / 1000 à 1 / 100) ; rares (? 1 / 10000 à 1 / 1000) ; très rares (1 / 10000) ; de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

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

	Fréquents	**Peu fréquents**	**Très rares**	**Fréquence inconnue**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)				Cancer de non mélan (carcinome basocellula carcinome épidermoïd *Cancer de non mélan d'après les disponibles provenant épidémiolo une associ cumulative dépendant l'HCTZ et l été observe aussi rubri et 5.1).
Troubles du sang et du système lymphatique		Réduction du nombre de leucocytes, réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, anémie hémolytique, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisanc médullaire, neutropéni compris agranulocy pancytopén éosinophili Hémoconc dans un co déplétion h

Affections du système immunitaire				Réactions anaphylact anaphylact ramipril ou l'hydrochlo augmentati l'anticorps nucléaire
Affections endocriniennes				Syndrome sécrétion inapproprié d'hormone diurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Contrôle inadéquat d'un diabète sucré, diminution de la tolérance glucidique, élévation de la glycémie, élévation de l'uricémie, aggravation d'une goutte, élévation de taux sanguin de cholestérol et/ou de triglycérides dus à l'hydrochlorothiazide	Anorexie, perte d'appétit Baisse de la kaliémie, soif dues à l'hydrochlorothiazide	Elévation de la kaliémie due au ramipril	Baisse de l natrémie Glycosurie métaboliqu hypochloré hypomagn hypercalcé déshydrata à l'hydrochlo
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, apathie, anxiété, nervosité, troubles du sommeil y compris somnolence		Etat confus agitation, t l'attention
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Vertiges, paresthésies, tremblements, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, dysgueusie, agueusie		Ischémie c y compris a vasculaire ischémique accident is transitoire, perturbatio aptitudes psychomot parosmie

Affections oculaires		Troubles visuels, y compris vision trouble, conjonctivite		Xanthopsie réduction d larmoiemer l'hydrochlo ; épanchem choroïdien, glaucome a secondaire fermé et/ou aiguë dûs à l'hydrochlo
Affections auriculaires et labyrinthiques		Acouphènes		Troubles d l'audition
Affections cardiaques		Ischémie myocardique, y compris angor, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques		Infarctus du myocarde
Affections vasculaires		Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées vasomotrices		Thrombose contexte de déplétion h sévère, sténose va hypoperfus syndrome d Raynaud, v
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux irritative non-productive, bronchite	Sinusite, dyspnée, congestion nasale	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	Bronchosp compris as aggravé Alvéolite al œdème pu non cardiog dus à l'hydrochlo

Affections gastro-intestinales	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, gastrite, nausées, constipation Gingivite due à l'hydrochlorothiazide	Vomissement, stomatite aphteuse, glossite, diarrhée, douleurs abdominales hautes, sécheresse buccale	Pancréatite avec issue été très exceptionn rapportés s élévation d enzymes pancréatiqu angiœdème l'intestin gr Sialo-adén l'hydrochlo
Affections hépatobiliaires	Hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale), élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée Cholécystite lithiasique due à l'hydrochlorothiazide		Insuffisanc hépatique a ictère chole lésions hép cellulaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angiœdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angiœdème peut entraîner une issue fatale ; dermatite psoriasiforme ; hyperhidrose ; rash, en particulier maculo-papulaire ; prurit, alopécie		Nécrolyse épidermiqu syndrome d Stevens-Jo érythème polymorphe pemphigus psoriasis a dermatite e réaction de photosensi onycholyse exanthème énanthème pemphigoïd lichenoïde, Lupus éryth systémique l'hydrochlo

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	Arthralgie, musculaire Faiblesse musculaire musculo-squelettiqu dues à l'hydrochlo
Affections rénales et urinaires		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume urinaire, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie	Aggravatio protéinurie préexistant Néphrite in due à l'hydrochlo
Affections du système reproductif et des seins		Dysfonction érectile transitoire	Diminution libido, gyné
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie	Douleur thoracique, pyrexie	

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

Symptômes

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

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

Prise en charge

Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha 1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le

ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ramipril et diurétiques, code ATC : C09BA05.

Mécanisme d'action

Ramipril

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

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement connu. Il inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure au niveau du tubule distal. L'excrétion rénale accrue de ces ions s'accompagne d'un volume urinaire augmenté (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 sont : une homéostasie modifiée du sodium, une réduction du volume de l'eau extracellulaire et du plasma, une modification des résistances vasculaires rénales, ainsi qu'une réponse réduite à la norépinéphrine et à l'angiotensine II.

Effets pharmacodynamiques

Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque.

Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.

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

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

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 durant environ 6 à 12 heures.

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

L'effet hypotenseur s'accompagne de discrètes élévations de la fraction de filtration, des résistances vasculaires rénales et de l'activité de la rénine plasmatique.

Administration conjointe de ramipril-hydrochlorothiazide

Lors d'essais cliniques, l'association a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle que l'un ou l'autre produit administré seul. Vraisemblablement via un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration conjointe du ramipril et de l'hydrochlorothiazide tend à inverser la perte potassique associée aux diurétiques.

L'association d'un IEC à un diurétique thiazidique produit un effet synergique et diminue également le risque d'hypokaliémie provoqué par le diurétique seul.

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

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

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète sucré de type 2 avec atteinte des organes cibles. L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

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 ? 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 (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~ 100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ramipril

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril est de 45 %. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après une unique prise quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.

Distribution

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

Biotransformation

Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate, en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine, et en glucoroconjugués du ramipril et du ramiprilate.

Élimination

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

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

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

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

lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate est retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril sont élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients ne sont 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 au niveau du tube digestif. Les pics de concentration plasmatique 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.

Élimination

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

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients insuffisants rénaux, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne des concentrations plasmatiques élevées d'hydrochlorothiazide, qui décroissent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une 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 les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Ramipril et Hydrochlorothiazide

L'administration conjointe de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'affecte par leur biodisponibilité. L'association de ces 2 substances au sein d'un seul produit peut être considérée bioéquivalente aux produits contenant les composants individuels.

5.3. Données de sécurité préclinique

Ramipril + Hydrochlorothiazide

Chez le rat et la souris, l'association de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'a présenté aucune 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 de l'équilibre électrolytique.

Les études de la reproduction chez le rat et le lapin ont révélé que l'association était quelque peu plus toxique que l'un ou l'autre des composants seul, mais aucune des études n'a révélé un effet tératogène de l'association.

Aucune étude du potentiel mutagène et carcinogène n'a été menée sur l'association.

Ramipril

Un large panel de tests n'a pas révélé de propriétés mutagènes ou génotoxiques du ramipril.

Les études à long terme menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet tumorigène.

Les tubules rénaux avec cellules oxyphiles et les tubules avec hyperplasie des cellules oxyphiles chez le rat sont considérés comme une réponse à des altérations fonctionnelles et à des modifications morphologiques, et non comme une réponse néoplasique ou pré-néoplasique.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas génotoxique in vitro dans le test de mutagénicité d'Ames sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, et TA 1538 et dans le test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois (Chinese Hamster Ovary, CHO), ou in vivo dans des tests utilisant les chromosomes des cellules germinales de souris, les chromosomes de la moelle osseuse de hamster chinois et dans l'essai de mutation létale récessive liée au sexe chez Drosophila melanogaster. Des résultats positifs ont été obtenus uniquement dans les tests in vitro d'échange de chromatides sœurs (clastogénicité) sur cellules CHO et dans les tests sur cellules de lymphome de souris (mutagénicité), en utilisant des concentrations d'hydrochlorothiazide de 43 à 1300 µg/ml, et dans le test de non-disjonction d'Aspergillus nidulans à une concentration non spécifiée.

Des études de cancérogénèse par voie orale (sur 2 ans) chez le rat et la souris, menées sous les auspices du Programme national de toxicologie des Etats-Unis (National Toxicology Program, NTP) n'ont révélé aucun potentiel cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez les souris femelles (à des doses allant jusqu'à environ 600 mg/kg/jour) ou chez les rats mâles et femelles (à des doses allant jusqu'à environ 100 mg/kg/jour). Cependant, le NTP a mis en évidence des preuves équivoques d'hépatocarcinogénicité chez les souris mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Bicarbonate de sodium, sulfate de calcium dihydraté, amidon de maïs prégélatinisé, fumarate de stéaryle sodique, colorant PB 24823 rose [amidon prégélatinisé, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

30 ou 100 comprimés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 269 517 6 4 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 518 2 5 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 519 9 3 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 521 3 6 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 523 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 524 2 6 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 525 9 4 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 526 5 5 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 527 1 6 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 528 8 4 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 269 529 4 5 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 584 471 9 8 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 584 472 5 9 : 100 comprimés en flacon (PEHD)

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]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I