ANSM - Mis à jour le : 24/11/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAMIPRIL SANDOZ 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ramipril..... 5 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- **Traitement de l'hypertension**

- **Prévention cardiovasculaire** : réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant :

  - une maladie cardiovasculaire athérothrombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou

  - un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).

- **Traitement de la néphropathie** :

  - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie

  - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1),

  - Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ? 3 g/jour (voir rubrique 5.1).

- **Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique**

- **Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde** : réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes

cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre RAMIPRIL SANDOZ chaque jour au même moment de la journée.

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

RAMIPRIL SANDOZ doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché ni écrasé.

Adultes

Patients traités par diurétique

Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par RAMIPRIL SANDOZ ; ceci en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.

Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par RAMIPRIL SANDOZ (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par RAMIPRIL SANDOZ sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La dose de RAMIPRIL SANDOZ sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible.

Hypertension

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

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

Dose initiale

RAMIPRIL SANDOZ sera débuté graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé pourraient présenter une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Titration et dose d'entretien

La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines de manière à atteindre progressivement la pression artérielle cible ; la dose maximale autorisée de RAMIPRIL SANDOZ est de 10 mg par jour. En général, la dose est administrée en une prise quotidienne.

Prévention cardiovasculaire

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de RAMIPRIL SANDOZ une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose sera graduellement augmentée. Il est recommandé de doubler la dose au terme d'une à deux semaines de traitement et, au terme de deux à trois semaines supplémentaires, de l'augmenter pour atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg de RAMIPRIL SANDOZ en une prise quotidienne.

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Traitement de la néphropathie

Chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie :

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de RAMIPRIL SANDOZ une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

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

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de RAMIPRIL SANDOZ une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne à 5 mg de RAMIPRIL SANDOZ au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de RAMIPRIL SANDOZ au terme de deux à trois semaines supplémentaires. La dose quotidienne cible est de 10 mg.

Chez les patients présentant une néphropathie non-diabétique telle que définie par une macroprotéinurie ? 3 g/jour :

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de RAMIPRIL SANDOZ une fois par jour.

Titration et dose d'entretien

En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne unique à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires.

Insuffisance cardiaque symptomatique

Dose initiale

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

Titration et dose d'entretien

La posologie de RAMIPRIL SANDOZ sera ajustée en doublant la dose toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 10 mg. Deux prises par jour sont préférables.

Prévention secondaire après infarctus aigu du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque

Dose initiale

48 heures après un infarctus du myocarde, chez un patient cliniquement et hémodynamiquement stable, la dose initiale sera de 2,5 mg deux fois par jour durant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg n'est pas tolérée, une dose de 1,25 mg deux fois par jour sera administrée durant deux jours puis augmentée à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut pas être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté.

Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique.

Titration et dose d'entretien

La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.

La dose d'entretien sera répartie en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible.

Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débuter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose.

Populations particulières

Patients ayant une insuffisance rénale

La dose quotidienne chez les patients insuffisants rénaux doit être basée sur la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2) :

- en cas de clairance de la créatinine ? 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 10 mg,

- en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 5 mg,

- en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg,

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

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)

Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par RAMIPRIL SANDOZ sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de RAMIPRIL SANDOZ.

Sujet âgé

Les doses initiales seront plus faibles, et la titration ultérieure de la dose sera plus graduelle, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et frêles. Une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril sera envisagée.

Population pédiatrique

La tolérance et l’efficacité du ramipril chez les enfants n’ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour RAMIPRIL SANDOZ sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1, 5.2 et 5.3, mais aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être faite.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active, à l'un ou l'autre des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion),

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

- 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 (voir rubriques 4.4 et 4.6),

- le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement,

- l'association de RAMIPRIL SANDOZ 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 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1),

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Populations particulières

Grossesse

Les IEC comme le ramipril et 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).

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 exemple 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).

- *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.

- *Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IDM*

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

La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

Sujets âgés

Voir rubrique 4.2.

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 de traitement. Une surveillance particulièrement soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Hypersensibilité/Angiœdème

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. Le traitement par ramipril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angiœdème (par ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

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

En cas d'angiœdème, RAMIPRIL SANDOZ 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 SANDOZ (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

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 SANDOZ sera envisagée avant une désensibilisation.

Surveillance des électrolytes : hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris RAMIPRIL SANDOZ. 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. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (voir rubrique 4.5).

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, 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).

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.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, ainsi qu'une thrombocytopénie et une anémie, ont été rarement observées, 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).

Différences 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 patients issus de populations noires que chez les patients issus d’autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

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.

Sodium

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).

Médicaments augmentant le risque d’angiœdème

L’utilisation concomitante d’IEC avec l’association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d’angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L’utilisation concomitante d’IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d’angiœdème (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par ramipril. Les diurétiques épargneurs de potassium (par 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 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 avec les médicaments susmentionnés n’est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d’une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de l’héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Associations contre-indiquées

L’utilisation concomitante des IEC avec l’association sacubitril/valsartan est contre-indiquée car elle augmente le risque 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.

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.

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)

Une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.

+ 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 (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de RAMIPRIL SANDOZ

Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

+ 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. La lithiémie doit être surveillée.

+ Agents antidiabétiques, y compris l'insuline

Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance glycémique est recommandée.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique

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

+ Inhibiteurs de la protéine mTOR ou vildagliptine

Un risque majoré d'angiœdème est possible chez les patients prenant des traitements concomitants comme les inhibiteurs de la protéine mTOR (par exemple temsirolimus, évérolimus, sirolimus) ou la vildagliptine. Une prudence particulière devra être observée au début du traitement (voir rubrique 4.4).

+ Inhibiteurs de la néprilysine (NEP)

Une majoration du risque d'angiœdème a été rapportée en cas d'utilisation concomitante d'IEC et d'inhibiteurs de la néprilysine (NEP) comme le racécadotril (voir rubrique 4.4).

+ Sacubitril/valsartan

L'utilisation concomitante des IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée car elle augmente le risque d'angiœdème.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

RAMIPRIL SANDOZ 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 rubrique 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 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 foetotoxicité (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 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 mère traitée par IEC doivent être surveillés étroitement afin de rechercher tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'insuffisance de l'information disponible sur l'utilisation de RAMIPRIL SANDOZ au cours de l'allaitement (voir rubrique 5.2), RAMIPRIL SANDOZ est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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 comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un angiœdème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction 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	Rares	Très rares	Fréquence inconnue

Troubles du sang et du système lymphatique		Eosinophilie	Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes	Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire				Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
Affections endocriniennes				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIAD
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Elévation de la kaliémie	Anorexie, perte d'appétit		Baisse de la natrémie
Troubles psychiatriques		Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence	Etat confus	Trouble de l'attention
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdis-sements	Vertiges, paresthésies, agueusie, dysgueusie	Tremblements, trouble de l'équilibre	Ischémie cérébrale, y compris acciden vasculaire céréb ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmi
Troubles ophtalmologiques		Troubles visuels, y compris vision trouble	Conjonctivite	
Troubles auriculaires et labyrinthiques			Troubles de l'audition, acouphènes	

Troubles cardiaques		Ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques			
Troubles vasculaires	Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope	Bouffées vasomotrices	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite		Syndrome de Raynaud
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux irritative non-productive bronchite, sinusite, dyspnée	Bronchospasme y compris asthme aggravé, congestion nasale			
Troubles gastro-intestinaux	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angiœdème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale	Glossite		Stomatite aphteuse
Troubles hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée	Ictère cholestatique, lésions hépato-cellulaires		Insuffisance hépatique aiguë hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellem d'issue fatale)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, en particulier maculo-papulaire	Angiœdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angiœdème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose	Dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse	Réaction de photo-sensibilité	Nécrolyse épidermique toxique, syndron de Stevens-Johnson érythèr polymorphe, pemphigus, psoriasis aggrav dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie

Troubles musculo-squelettique et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires, myalgie	Arthralgie		
Troubles rénaux et urinaires		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie		
Troubles du système reproductif et des seins		Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido		Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, fatigue	Pyrexie	Asthénie	

Population pédiatrique

La tolérance du ramipril a été suivie chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans, au cours de 2 essais cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables s'avèrent similaires à celles des adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus haute chez les enfants :

- tachycardie, congestion nasale et rhinite, « fréquent » (? 1/100 à 1/10) chez la population pédiatrique et « peu fréquent » (? 1/1000 à 1/100) chez la population adulte,
- conjonctivite « fréquent » (? 1/100 à 1/10) chez la population pédiatrique, et « rare » (? 1/10 000 à 1/1000) chez la population adulte,
- tremblements et urticaire « peu fréquent » (? 1/1000 à 1/100) chez la population pédiatrique, et « rare » (? 1/10 000 à 1/1000) chez la population adulte.

Le profil global de tolérance du ramipril dans la population pédiatrique ne diffère pas significativement de celui dans la population adulte.

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 : www.signalement-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 et une insuffisance rénale.

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 : INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) NON ASSOCIES, code ATC : C09AA05.

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 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 hypertensive à faible taux de rénine) que chez les patients non noirs.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés antihypertensives

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.

Insuffisance cardiaque

Outre le traitement classique par les diurétiques et les glucosides cardiaques facultatifs, le ramipril s'est avéré bénéfique chez les patients appartenant aux classes fonctionnelles II-IV de la New-York Heart Association. Le produit a présenté des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (diminution des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, réduction des résistances vasculaires périphériques totales, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'indice cardiaque). Il a également réduit l'activation neuroendocrine.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection

Une étude préventive contrôlée *versus* placebo (étude HOPE) a été menée en ajoutant du ramipril au traitement standard chez plus de 9 200 patients. Ont été inclus dans l'étude des patients à risque accru de maladie cardiovasculaire après soit une maladie cardiovasculaire athérothrombotique (antécédents de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de vasculopathie périphérique), soit un diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (documentation d'une microalbuminurie, d'une hypertension, d'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL, ou d'un tabagisme).

L'étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité de causes cardiovasculaires et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

Etude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril	Placebo	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p
	%	%		
Tous les patients	**n = 4 645**	**n = 4652**		
Critères principaux 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 secondaires				

Décès de toutes causes	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Revascularisation requise	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 l'étude HOPE, a évalué l'effet de l'ajout du ramipril 10 mg au schéma médical actuel *versus* placebo chez 3 577 patients âgés d'au moins 55 ans (sans limite supérieure d'âge), avec une majorité de cas de diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), normotendus ou hypertendus.

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

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo, avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par le ramipril sur le taux de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez 352 patients normotendus ou hypertendus (âgés de 18 à 70 ans) souffrant de protéinurie minime (c'est-à-dire excrétion protéique urinaire moyenne > 1 et 3 g/24 h) ou sévère (? 3 g/24 h) due à une néphropathie chronique non-diabétique. Les deux sous-populations avaient été stratifiées prospectivement.

L'analyse principale des patients ayant la protéinurie la plus sévère (strate arrêtée prématurément en raison d'un bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que le taux moyen de diminution du DFG par mois était plus faible sous ramipril que sous placebo ; soit -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) mL/min/mois, p = 0,038. La différence intergroupe était donc de 0,34 [0,03-0,65] par mois, et autour de 4 mL/min/an ; 23,1 % des patients du groupe ramipril ont atteint le critère secondaire combiné d'un doublement de la créatininémie de base et/ou de néphropathie terminale (NT) (nécessité d'une dialyse ou d'une transplantation rénale) vs. 45,5 % dans le groupe placebo (p = 0,02).

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 ARA II 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.

Prévention secondaire après infarctus du myocarde

L'étude AIRE a inclus plus de 2 000 patients présentant des signes cliniques transitoires/persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par ramipril a été débuté 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'au terme d'une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, et de 22,6 % chez les patients sous placebo. Ceci signifie une réduction de la mortalité absolue de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).

Population pédiatrique

Dans une étude clinique randomisée, double-aveugle, contrôlée versus placebo chez 244 patients âgés de 6 à 16 ans avec une hypertension (73 % hypertension artérielle essentielle), les patients ont reçu soit une dose basse, soit une dose moyenne ou une dose élevée de ramipril, pour atteindre des concentrations plasmatiques de ramiprilate correspondant à des doses chez l’adulte de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg, sur la base du poids corporel. Après 4 semaines, le ramipril à la dose la plus élevée était inefficace sur la baisse de la pression artérielle systolique, mais a baissé la pression artérielle diastolique. Les doses moyennes et élevées de ramipril ont toutes les 2 montré une baisse significative des pressions artérielles systoliques et diastoliques chez les enfants avec une hypertension confirmée.

Cet effet n’a pas été constaté dans une étude de retrait à escalades de doses sur 4 semaines, randomisée, double aveugle chez 218 patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans (75 % hypertension artérielle essentielle), dans laquelle les pressions artérielles diastoliques et systoliques ont montré un modeste rebond, mais pas un retour statistiquement significatif à la valeur de base, pour les 3 niveaux de doses de ramipril étudiés en fonction du poids [dose basse (0,625 mg – 2,5 mg), dose moyenne (2,5 mg-10 mg) ou dose élevée (5 mg – 20 mg)]. Le ramipril n’a pas montré de réponse linéaire en fonction de la dose chez la population pédiatrique étudiée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 influencé 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 prise unique 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 sa 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 était 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.

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

Allaitement

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

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients hypertendus, âgés de 2 à 16 ans, avec un poids >10 kg. Après des doses de 0,05 à 0,2 mg/kg, le ramipril a été rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate a été atteint en 2 à 3 heures. La clairance du ramiprilate a été fortement corrélée avec le logarithme du poids corporel (p0,01) et la dose (p0,001). La clairance et le volume de distribution ont augmenté avec l'élévation de l'âge des enfants pour chaque groupe de doses. La dose de 0,05 mg/kg chez les enfants a atteint des niveaux d'exposition comparables à ceux atteints chez les adultes traités avec une dose de ramipril de 5 mg. La dose de 0,2 mg/kg chez les enfants a conduit à des niveaux d'exposition plus élevés que ceux atteints chez l'adulte avec la dose maximale recommandée de 10 mg par jour.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration orale du ramipril s'est avérée exempte de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien. Des études impliquant une administration orale chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Des indications de modifications électrolytiques plasmatiques et de modifications de la formule sanguine ont été décelées chez les 3 espèces. En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été notée 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 totales de 2 ; 2,5 et 8 mg/kg/j respectivement, sans effets néfastes. Des atteintes rénales irréversibles ont été observées chez les très jeunes rats avec une dose unique de ramipril.

Les études de toxicologie de la reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe n'ont révélé aucune propriété tératogène.

La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.

L'administration de ramipril à des femelles rats au cours de la période fœtale et de l'allaitement a entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet rénal) chez la portée, à des doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids ou plus.

Des tests extensifs du potentiel mutagène sur différents systèmes de test n'ont pas montré que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hypromellose (E464), amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, bicarbonate de sodium.

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

14, 15, 28, 30, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

14, 15, 28, 30 ou 100 comprimés en pilulier (PEHD) avec un bouchon (PEBD) contenant un dessiccant (silice anhydre).

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

SANDOZ

49, AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 368 333 0 2 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 334 7 0 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 335 3 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 337 6 0 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 373 108 1 9 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 566 689 6 0 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 338 2 1 : 14 comprimés en pilulier (PEHD).
- 34009 368 339 9 9 : 15 comprimés en pilulier (PEHD).
- 34009 368 340 7 1 : 28 comprimés en pilulier (PEHD).
- 34009 368 341 3 2 : 30 comprimés en pilulier (PEHD).
- 34009 566 690 4 2 : 100 comprimés en pilulier (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]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.