

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAMITHIAZIDE 5 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un comprimé :

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé, boîte de 3 plaquettes de 10 comprimés.

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

Voie orale.

Il est recommandé de prendre RAMITHIAZIDE une fois par jour, au même moment de la journée, généralement le matin.

RAMITHIAZIDE peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité.

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

Adultes

La dose sera individualisée selon le profil du patient 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.

RAMITHIAZIDE 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 RAMITHIAZIDE.

Patients ayant une insuffisance rénale

RAMITHIAZIDE est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, en raison de son composant hydrochlorothiazide (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de RAMITHIAZIDE peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine située

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 RAMITHIAZIDE 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.

RAMITHIAZIDE est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Sujet âgé

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 RAMITHIAZIDE chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée, en raison de données insuffisantes de tolérance et d'efficacité.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif 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 ou l'autre des excipients de RAMITHIAZIDE.
- Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les inhibiteurs de l'IEC ou les ARA-2).
- Traitement extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement.
- Sténose bilatérale significative des artères rénales, ou sténose unilatérale de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique.
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.
- Allaitement.
- 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 RAMITHIAZIDE.
- Insuffisance hépatique sévère, encéphalopathie hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- patients ayant une sténose de l'artère 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).

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.

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 étroite de la kaliémie est nécessaire.

☐ *Patients âgés*

☐ *Patients atteints d'hépatopathies*

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

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 soignée est requise chez les patients insuffisants rénaux. Le risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints de néphropathies, les thiazidiques peuvent favoriser une augmentation de l'urémie. Des effets liés à l'accumulation du principe actif peuvent se développer chez les patients insuffisants rénaux. En cas de manifestation d'une insuffisance rénale évolutive, révélée par une élévation de l'azotémie, une réévaluation soignée du traitement est nécessaire, et l'arrêt du traitement diurétique doit être envisagé.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, un dosage périodique des électrolytes sériques sera réalisé à intervalles appropriés. Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie,

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 importante, les patients recevant un traitement électrolytique inadéquat, et les patients recevant un traitement simultané de corticoïdes ou d'ACTH. 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 un contrôle régulier est donc nécessaire. Les contrôles seront plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques. Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium ayant été démontrée avec les thiazidiques il peut en résulter une hypomagnésémie.

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris RAMITHIAZIDE. 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.

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 hépatique. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Hypercalcémie

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

Angioedème

Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril.

En cas d'angioedème, RAMITHIAZIDE doit être immédiatement arrêté.

Un traitement d'urgence doit être instauré sans délai. Le patient sera maintenu sous observation en milieu hospitalier durant au moins 12 à 24 heures et ne doit pas sortir de l'hôpital avant résolution complète des symptômes.

Un angioedème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris RAMITHIAZIDE. 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 RAMITHIAZIDE sera envisagée avant une désensibilisation.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose a été rarement observée, et une insuffisance 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 de collagénose (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine.

Particularités ethniques

Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioœdème chez les patients noirs que chez les autres patients. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets noirs que chez les autres sujets, 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 hypoglycémisants 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 déclenchée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

Toux

Une toux a été rapportée lors de la prise d'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.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien 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.

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.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Associations contre-indiquées

Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémodiafiltration 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. 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 triméthoprim, 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 baisser 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.

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

Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

□ **Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine**

Probabilité accrue de réactions hématologiques.

□ **Sels de lithium**

L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. La lithémie doit être surveillée. 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 RAMITHIAZIDE 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 hypokaliémisants**

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).

□ **Méthylidopa**

Hémolyse possible.

□ **Cholestyramine ou autres échangeurs d'ions administrés par voie entérale**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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, 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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de RAMITHIAZIDE est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. L'utilisation de RAMITHIAZIDE est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} 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 aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien 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 2^{ème} et 3^{ème} 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). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} 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 à la recherche d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie.

L'hydrochlorothiazide, en cas d'exposition prolongée au cours du troisième trimestre de la grossesse, peut entraîner une ischémie foeto-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

RAMITHIAZIDE 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 nourricière.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 liés à une baisse 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 (telle 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

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 augmentée. La substance active ramipril peut induire une toux sèche persistante, alors que la substance active hydrochlorothiazide peut entraîner une perturbation 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 angioedème ou une réaction anaphylactique, une insuffisance rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie/agranulocytose.

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

Très fréquentes ($\geq 1/10$); fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquentes ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10000$ 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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	<u>Fréquents</u>	<u>Peu fréquents</u>	<u>Très rares</u>	<u>Fréquence inconnue</u>
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		Insuffisance médullaire, neutropénie incluant pancytopénie, eosinophilie Haemoconcentration dans un contexte de déplétion hydrique
Troubles du système immunitaire				Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'hydrochlorothiazide, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
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 la natrémie, glycosurie, alcalose métabolique, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, déshydratation dues à l'hydrochlorothiazide
Troubles psychiatriques		Humeur dépressive, apathie, anxiété, nervosité, troubles du sommeil y compris somnolence		Etat confus, agitation, trouble de l'attention

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Vertiges, paresthésies, tremblements, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, dysgueusie, agueusie		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, parosmie
Troubles ophtalmologiques		Troubles visuels, y compris vision trouble, conjonctivite		Xanthopsie, réduction du larmoiement dû à l'hydrochlorothiazide
Troubles auriculaires et labyrinthiques		Acouphènes		Troubles de l'audition
Troubles cardiaques		Ischémie myocardique, y compris angor, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques		Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires		Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope, bouffées vasomotrices		Thrombose dans un contexte de déplétion hydrique sévère, sténose vasculaire, hypoperfusion, syndrome de Raynaud, vasculite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux irritative non-productive, bronchite	Sinusite, dyspnée, congestion nasale		Bronchospasme y compris asthme aggravé, alvéolite allergique, œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Troubles gastro-intestinaux		Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, gastrite, nausées, constipation, gingivite due à l'hydrochlorothiazide buccale	Vomissement, stomatite aphteuse, glossite, diarrhée, douleurs abdominales hautes, sécheresse buccale	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioedème de l'intestin grêle, sialoadénite due à l'hydrochlorothiazide
Troubles hépatobiliaires		Hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale), élévation des enzymes hépatiques et / ou de la bilirubine conjuguée, cholestyite lithiasique due à l'hydrochlorothiazide		Insuffisance hépatique aiguë, ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Angioedème; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioedème peut entraîner une issue fatale; dermatite psoriasiforme, hyperhidrose; rash, en particulier maculo-papulaire; prurit, alopecie		Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite exfoliante, réaction de photosensibilité, onycholyse, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichenoïde, urticaire, lupus érythémateux systémique dû à l'hydrochlorothiazide

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie		Arthralgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, tétanie dues à l'hydrochlorothiazide
Troubles rénaux 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		Aggravation d'une protéinurie préexistante, néphrite interstitielle due à l'hydrochlorothiazide
Troubles du système reproductif et des seins		Dysfonction érectile transitoire		Diminution de la libido, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie	Douleur thoracique, pyrexie		

4.9. Surdosage

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.

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 DIURETIQUES

Code ATC : C09BA05

Mécanisme d'action

Ramipril

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 autres patients.

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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme

Ramipril

Absorption

Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, l'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. 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 %.

Métabolisme

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

Elimination

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 de l'angiotensine 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 10 mg 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.

☐ Patients ayant une insuffisance rénale

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

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 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 %.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable.

Elimination

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

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

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

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.

Aucune étude du potentiel mutagène et carcinogène n'a été menée sur l'association, les études des composants individuels ayant montré l'absence de risque.

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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, gélatine, jaune de quinoléine supra, jaune de soleil supra, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sont emballés dans un blister en PVC/Al.
Ces 3 bandes de blister sont emballées dans un carton imprimé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD
Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA
Tél : +91 20 – 30281700 / 30281701
Fax. + 91 20 25533211
E-mail : arb@qwi.co.in
INDE

8. LABORATOIRE FABRICANT :

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD
Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Médicament soumis à la prescription médicale. **Liste I.**

Dernière date de révision : 01/2024