

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

1.0 NOM DU PRODUIT:

NOM COMMERCIAL: HYDRAM 10/12,5

(Ramipril et Hydrochlorothiazide 10mg/12,5mg Comprimés USP)

DCI: Ramipril USP

Hydrochlorothiazide USP

2.0 COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE:

Chaque Comprimé Pelliculé contient:

Ramipril USP 10mg

Hydrochlorothiazide USP 12,5mg

Excipients Q.S.

Couleur: Oxyde de fer rouge, oxyde ferroso ferrique et dioxyde de titane

Voir section 6.1 pour la liste des excipients.

3.0 PHARMACEUTICAL FORM:

Forme: Comprimé Pelliculé

4.0 DONNEES CLINIQUES:

4.1 Indications thérapeutiques:

Hydam (ramipril / hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension chez les patients pour les quels cette association thérapeutique est appropriée. Hydam n'est pas indiqué pour le traitement initial (voir rubrique 4.2). Les patients chez qui le ramipril et le diurétiques ont initiés simultanément peuvent développer l'hypotension symptomatique. Les patients doivent être titrés sur des médicaments individuels. Si la combinaison fixe représente la dose et la fréquence de dosage déterminée par ce titrage, l'utilisation d'Hydam peut être plus pratique dans la gestion

des patients. Si pendant le traitement d'entretien, l'ajustement de la posologie est nécessaire, il est conseillé d'utiliser les médicaments individuels. Lors de l'utilisation d'HyDRAM, il convient de tenir compte du risque d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.3, 4.4).

Sujet âgés

L'expérience clinique avec HyDRAM est limitée chez les personnes âgées (> 65 ans) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Une fois que le patient a été titré avec succès avec les composants individuels comme décrit ci-dessous, HyDRAM peut être substitué si la dose titrée et le schéma posologique peuvent être atteints avec la combinaison fixe (voir section 4.1, 4.4). Le titrage sera basé sur le jugement du médecin en fonction de la gravité de l'hypertension et d'autres facteurs de risque associés. Dose journalière maximale: 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide (Soit 4 comprimés).

Patients ayant une insuffisance hépatique

HYDRAM 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 HYDRAM peut être nécessaire. Les patients ayant une clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml / min seront traités uniquement par l'association à la dose fixe la plus faible de ramipril et d'hydrochlorothiazide après administration du ramipril seul. Les doses maximales autorisées sont de 5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Dose Manquée



Si un patient oublie de prendre une dose de ce médicament, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque temps pour la prochaine dose, sautez la dose oubliée et le programme régulier. Ne doublez pas les doses.

Mode d'administration

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

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

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

4.3 Contre-Indication

Hydram (Ramipril/Hydrochlorothiazide) est contre-indiqué en cas:

- 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 (voir rubrique 6.1).
- Antécédents d'angioedème (Voir rubrique 4.4)
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Patients souffrant d'anurie ou d'hypersensibilité aux thiazides et à d'autres dérivés de sulfonamide médicaments (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Populations particulières

Grossesse: les inhibiteurs de l'ECA tels que le ramipril ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIRA) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins que le traitement continu par un inhibiteur de l'ECA / AIIRA ne soit considéré comme essentiel, les patientes qui planifient une grossesse doivent être remplacées par des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par inhibiteurs de l'ECA / AIIRA doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré

Général

Angioedème

Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril, y compris le ramipril. Angioedème associé à une atteinte laryngée peut être fatal. Si laryngé stridor ou angioedème du visage, des extrémités des lèvres, de la langue ou de la glotte se produisent, Ramipril et L'hydrochlorothiazide (comprimés) doit être arrêté immédiatement, le patient traité conformément aux soins médicaux acceptés et soigneusement observés jusqu'à ce que l'enflure disparaisse. Dans les cas où l'enflure se limite au visage et aux lèvres, il disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, la thérapie appropriée (y compris, mais sans s'y limiter, 0,3 à 0,5 ml d'épinéphrine sous-cutanée solution 1: 1000) doit être administrée rapidement. L'angioedème, y compris un œdème laryngé, peut survenir surtout après la première dose de ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Les patients doivent être informés et signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant un angioedème, comme un gonflement du visage, extrémités, yeux, lèvres, langue, difficulté à avaler ou à respirer. Ils devraient arrêter immédiatement de prendre le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) et consulter leur médecin. Un œdème de Quincke intestinal a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Celles-ci patients présentant des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas angioedème s'est également produit. Les symptômes de angioedème intestinal ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.8) L'incidence de angioedème pendant

le traitement par inhibiteur de l'ECA a été rapportée comme étant plus élevée chez les patients noirs que chez les non-noirs. Les patients ayant des antécédent sangioœdème non liés à un traitement par inhibiteur de l'ECA peuvent risque accru angioœdème lors de la prise d'un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3).

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.

Cardiovasculaire

Sténose aortique

Théoriquement, les patients présentant une sténose aortique sont à risque de diminution de la perfusion coronaire lorsqu'ils sont traités avec des vasodilatateurs parce qu'ils ne développent pas autant de réduction de postcharge.

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'une IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.
- Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de:
 - Patients ayant une hypertension sévère.
 - Patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée.
 - patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par ex. une sténose de la valve aortique ou mitrale).
 - patients ayant une sténose 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'une insuffisance rénale

Réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients atteints de cirrhose du foie, chez les patients souffrant de diurèse rapide, chez les patients qui reçoivent des électrolytes inadéquats et chez les patients recevant un traitement concomitant avec des corticostéroïdes ou de l'ACTH. La première mesure des taux plasmatiques de potassium doit être effectuée au cours de la première semaine suivant le début du traitement. Si de faibles niveaux de potassium sont détectés, une correction est nécessaire.

Une hyponatrémie dilutive peut survenir. La réduction des niveaux de sodium peut être initialement asymptomatique et des tests réguliers sont donc essentiels. Les tests devraient être plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Hyperkaliémie

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

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation

La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insecte et à d'autres allergènes sont augmentées lors de l'inhibition de l'enzyme de conversion. Une

interruption temporaire de RAMIPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE sera envisagée avant une désensibilisation.

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'angioedème 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.

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 soigneuse du traitement est nécessaire, et l'arrêt du traitement diurétique doit être

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, 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.

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation

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

Particularités ethniques



Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioedème 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.

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.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Des réactions de sensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. La possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé a été rapportée chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCTZ, peuvent provoquer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

L'hyperuricémie peut survenir ou une goutte aiguë peut être précipitée chez certains patients sous thérapie thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques de ILP (iodé lié aux protéines) sans signes de perturbation thyroïdienne.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium; cela peut entraîner l'hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire de calcium. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une légère élévation du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. L'hypercalcémie marquée peut être signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Les diurétiques thiazidiques devraient être arrêtés avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

Des augmentations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être associées à la thérapie diurétique.

L'ajustement posologique de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut être nécessaire. Le diabète sucré latent peut se manifester pendant le traitement par thiazidique.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA chez les patients diabétiques peut potentialiser l'effet réducteur de la glycémie des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline (voir rubrique 4.5).

Une kaliémie élevée (supérieure à 5,7 mEq / L) a été observée dans environ 1% des patients hypertendus dans les essais cliniques traités avec le ramipril. Un inhibiteur de l'ECA. Dans la plupart des cas s'ils agissaient de valeurs isolées qui ont disparu malgré la poursuite du traitement. Facteurs de risque pour le développement de l'hyperkaliémie peut inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'utilisation concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à une potassium sérique (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser de substituts de sel contenant du potassium sans consulter leur médecin.

Considérations péri-opératoires

Chirurgie / Anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents provoquant une hypotension, le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à libération compensatoire de la rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme étant due à ce mécanisme, il peut être corrigé par la réplétion du volume.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine.

Les patients prévoyant de subir une intervention chirurgicale et / ou une anesthésie doivent informer leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Fonction Rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les modifications de la fonction rénale ont été observées chez des individus sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients atteints de la sténose bilatérale de l'artère rénale, sténose unilatérale de l'artère rénale à un rein solitaire ou insuffisance cardiaque congestive sévère, un traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé avec oligurie, azotémie progressive et rarement, insuffisance rénale aiguë et

/ ou décès. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut encore augmenter le risque.

L'utilisation de ramipril et d'hydrochlorothiazide (comprimés) doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale car elles peuvent nécessiter des doses réduites ou moins fréquentes (voir rubrique 4.2). Une surveillance de la fonction rénale pendant le traitement doit être effectuée comme jugé approprié chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être appropriés chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficace à des valeurs de clairance de la créatinine de 30 ml / min ou moins (c.-à-d. insuffisance rénale modérées ou graves).

L'azotémie peut être précipitée ou augmentée par l'hydrochlorothiazide. L'effet cumulatif du médicament peut se développer chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si l'augmentation de l'azotémie et l'oligurie survient pendant le traitement d'une maladie rénale progressive sévère, le diurétique doit être interrompu.

Populations spéciales

Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés à pendant la grossesse. Plusieurs dizaines de cas ont été rapportés dans des ouvrages dans le monde. Lorsqu'une grossesse est détectée, le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) doivent être arrêtés dès que possible. Dans de rares cas (probablement moins d'une grossesse sur mille) dans lesquels il n'y a aucune alternative à un traitement par inhibiteur de l'ECA, les femmes enceintes doivent être informées du potentiel danger(s) pour leur fœtus. Des échographies sérieuses doivent être effectuées pour évaluer le développement et le bien-être fœtal et le volume de liquide amniotique.

Si un oligohydramnios est observé, le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) doivent être interrompus à moins que cela ne soit considéré comme vital pour la mère. Un test non stress (NST), et / ou un profilage biophysique (PBP) peut être approprié, selon la semaine de grossesse. Si les inquiétudes concernant le bien-être fœtal persistent, un test de résistance à la contraction (CST) doit être repris en considération. Les patients et les médecins doivent cependant savoir que l'oligohydramnios peut ne pas apparaître jusqu'à ce que le fœtus a subi une blessure irréversible. Les nourrissons ayant des antécédents d'exposition in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent être hypotension, oligurie et hyperkaliémie. En cas d'oligurie, l'attention doit être dirigée vers le soutien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. La transfusion ou la dialyse d'échange peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et / ou remplacer l'insuffisance de la fonction rénale; cependant, une expérience limitée de ces procédures n'a pas été associée à un bénéfice clinique significatif. On ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être retirés du corps par hémodialyse.

Étant donné que l'utilisation de ramipril et d'hydrochlorothiazide (comprimés) pendant la grossesse peut causer une blessure et même la mort du fœtus en développement, les patients doivent être informés de signaler rapidement à leur médecin en cas de grossesse.

Données humaines: Il n'est pas connu si l'exposition limitée au premier trimestre de la grossesse peut nuire au fœtus. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, y compris l'hypotension, hypoplasie néonatale du crâne, l'anurie, insuffisance rénale réversible ou irréversible, et décès. Des oligohydramnios ont également été signalés, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale; l'oligohydramnios dans ce contexte a été associé à un membre fœtal contractures, déformation craniofaciale et développement pulmonaire hypoplasique. La prématurité et du canal artériel ont également été signalés, même s'il n'est pas clair si ces événements étaient dus à l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA.

Données animales: Aucune effet tératogène du ramipril n'a été observé dans les études sur des rates gravides, des lapins et des singes cynomolgus. Les doses utilisées étaient: 10, 100 ou 1000 mg / kg chez le rat (2500 fois la dose humaine maximale), 0,4, 1,0 ou 2,5 mg / kg chez le lapin (6,25 fois au

maximum humaine) et 5, 50 ou 500 mg / kg chez les singes cynomolgus (1250 fois maximum dose humaine). Chez le rat, la dose la plus élevée a entraîné une diminution de l'apport alimentaire chez les mères, réduction conséquente du poids à la naissance des chiots et développement du poids pendant la période de lactation. Chez le lapin, les effets maternels étaient des mortalités (doses élevées et moyennes) et réduites poids. Chez le singe, les effets maternels étaient des mortalités (dose élevée et moyenne), vomissements et gain de poids réduit.

Allaitement

L'ingestion d'une dose orale unique de 10 mg de ramipril a entraîné des quantités indétectables de ramipril et ses métabolites dans le lait maternel. Cependant, comme plusieurs doses peuvent produire de faibles concentrations de lait qui ne sont pas prévisibles à partir de doses uniques et parce que les thiazides dans le lait maternel, le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) ne doivent pas être administrés aux mères allaitantes (voir rubrique 5.2).

Population Pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du ramipril et de l'hydrochlorothiazide (comprimés) chez les enfants ont n'a pas été établi; par conséquent, l'utilisation dans ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

Sujet Ages

En raison d'une diminution de la réserve cardiovasculaire, une plus grande sensibilité peut être attendue chez les patients plus âgés (> 65 ans).

Surveillance et tests de laboratoire

Hématologie

Une surveillance périodique du nombre de globules blancs doit être envisagée pour permettre la détection d'une possible leucopénie due au composant inhibiteur de l'ECA du ramipril et de l'hydrochlorothiazide (comprimés), ramipril. Une surveillance plus fréquente est conseillée dans la phase initiale du traitement et chez les patients présentant une insuffisance rénale. Ceux présentant une maladie concomitante du collagène (par exemple le

lupus érythémateux ou sclérodémie) ou ceux traités avec d'autres médicaments qui peuvent provoquer des changements sanguins (voir rubrique 4.4).

Métabolisme

Une surveillance appropriée des électrolytes et de la glycémie est nécessaire.

Fonction rénale

L'utilisation de ramipril et d'hydrochlorothiazide (comprimés) doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale. Une surveillance étroite de la fonction rénale pendant le traitement doit être effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction aliment-médicament importante n'a été détectée avec le ramipril ou l'hydrochlorothiazide.

Interactions médicament-test de laboratoire

Tests de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide stimule la réabsorption rénale du calcium et peut provoquer une hypercalcémie. Cela doit être pris en compte lors des tests de la fonction parathyroïdienne.

Interactions médicament-mode de vie

Pas d'information disponible

Nom approprié	R ef	Effet	Commentaire Clinique
Thérapie diurétique concomitante	EC	effets hypotenseurs	Patients prenant simultanément des inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques, et en particulier ceux chez qui un traitement diurétique a été récemment institué, éprouvent parfois une réduction excessive de la pression artérielle après le début de la thérapie. Le

			patient doit être étroitement observé pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée (voir section 4.2, 4.4)
agents qui augmentent le Potassium sérique	E C	Augmentation de Potassium sérique	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir. Diurétiques épargneurs de potassium tels que la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride ou des suppléments de potassium ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie prudence et surveillance fréquente du potassium sérique. Puisqu'ils peuvent conduire à une augmentation significative du sel de potassium sérique les substituts contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence (voir Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens).
Agents provoquant la libération du Renine	T	Augmentation de l'effet Antihypertenseur	L'effet antihypertenseur du ramipril est augmenté par des agents antihypertenseurs qui provoquent la libération de renine.
Lithium	E C	Augmentation du niveau de Lithium sérique et symptômes de toxicité du lithium	Augmentation des taux sériques de lithium et des symptômes de toxicité au lithium ont été signalés chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA et les thiazides pendant le traitement par le lithium. Si ces médicaments doivent être utilisés ensemble, diminuer la dose de lithium de 50% avec une surveillance étroite de la concentration du lithium, électrolytes sériques et liquid. Ces médicaments doivent être administrés avec prudence et un suivi fréquent des taux sériques de lithium sont recommandés si diurétique est également utilisé, le risque de lithium la toxicité peut être encore augmentée.
Antiacides	E C	Aucun effet	Dans une étude ouverte, randomisée, croisée à dose unique chez 24 sujets de sexe masculin, a déterminé que la

			biodisponibilité du ramiprilet le profil pharmacocinétique du ramiprilet n'ont pas été affectés par l'administration de l'antiacide, du magnésium et hydroxydes d'aluminium.
Digoxine	E C	Aucun changement dans les taux sériques de ramipril, ramiprilate et digoxine en rapport avec ramipril. Les troubles électrolytiques induits par les diurétiques thiazidiques (principalement l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine	Dans une étude ouverte sur 12 sujets, administrés plusieurs doses de ramiprilet la digoxine, aucun changement n'a été trouvé dans le sérum. Niveaux de ramipril, ramiprilate et digoxine. Signification clinique de la toxicité de la digoxine avec thiazides est élevée. Surveiller les électrolytes sériques, en particulier les niveaux de potassium et de magnésium. Administrer du potassium et / ou du magnésium supplémentaires au besoin.
Warfarin		Aucune altération de l'effet de l'anticoagulant avec ramipril.	L'administration concomitante de ramipril avec la warfarine n'a pas modifié l'effet anticoagulant.
Acénocoumarol	E C	Pas de changements significatifs de la pression artérielle. Temps de thrombotest et facteurs de coagulation avec le ramipril.	Dans une étude d'interaction pharmacodynamique en double aveugle, multi-doses, contrôlée par placebo, avec 14 patients souffrant d'hypertension légère ayant reçu à la fois du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol, la tension artérielle, le temps de thrombotest et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de manière significative.
AINS	E C	Risque accru d'aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Attention possible des diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs.	Les effets antihypertenseurs de l'ECA les inhibiteurs peuvent être réduits en même temps par l'administration d'anti-inflammatoire non stéroïdien (par exemple l'indométhacine). Traitement concomitant avec non stéroïdien les anti-inflammatoires peuvent entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie (voir agents augmentant la kaliémie). À éviter si possible. Si ce n'est pas possible, la surveillance étroite de la créatinine sérique, du potassium et le poids des patients est recommandée si AINS avec

			Hydram. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont obtenus. Surveiller la pression artérielle et l'effet diurétique et augmenter la dose si nécessaire ou arrêter AINS. Surveillez également la fonction rénale.
Agents antidiabétiques (par exemple l'insuline et dérivés des sulfonyles)	E C	Réactions hypoglycémiques avec des inhibiteurs de l'ECA. Réactions hyperglycémiques avec les thiazides.	Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la résistance à l'insuline. Dans des cas isolés, une telle réduction peut entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients traités simultanément avec des antidiabétiques, en particulier une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée dans la phase initiale de co-administration. La signification clinique est minime à modérée mais probable. L'effet peut se produire après plusieurs jours à plusieurs mois de traitement. Surveiller les changements de contrôle glycémique et adéquats les niveaux de potassium sont maintenus. Compléter le potassium et / ou ajuster la dose de médicaments antidiabétiques si nécessaire.
Relaxant des muscles squelettiques	T	Les médicaments à base de diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les effets de relaxation non dépolarisants des muscles squelettiques	Le thiazide peut augmenter les effets du relaxant non squelettique des muscles squelettiques pouvant conduire à une dépression respiratoire prolongée. L'hypokaliémie induite par le thiazide augmente la résistance à la dépolarisation en hyperpolarisant la plaque d'extrémité, ce qui entraîne un blocage myoneural amélioré. Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les thiazidiques. Envisagez de diminuer la dose de relaxant non squelettique des muscles squelettiques si l'hypokaliémie ne peut pas être corrigée avant l'administration d'un relaxant musculaire si nécessaire. La signification clinique est inconnue.
Sympathomimétique	T	Réduction de l'effet antihypertenseur	Peut diminuer l'effet antihypertenseur. Peut diminuer la réactivité artérielle à l'épinéphrine mais cette diminution

			n'est pas suffisante pour empêcher l'efficacité des agents presseurs à usage thérapeutique. La signification clinique est inconnue.
Alcool barbituriques, stupéfiants	T	Hypotension Orthostatic	Une hypotension orthostatique peut survenir. L'alcool, les barbituriques et les stupéfiants peuvent potentialiser les effets antihypertenseurs. Évitez l'alcool, en particulier au début du traitement (voir rubrique 4.4).
Corticostéroïdes	T	Hypokaliémie possible. Renversement possible des antihypertenseurs thiazidiques. Réponse via la rétention d'eau et de sel induite par les corticoïdes.	Surveiller les taux de potassium sérique et remplacer le potassium si nécessaire. Surveiller la pression artérielle et ajuster les médicaments au besoin.
Legende; T = Théorique, EC = Essai Clinique			

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de RAMIPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de RAMIPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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) (voir rubrique 5.3). 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Allaitement

Hydramnios 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.

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 (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

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le ramipril / hydrochlorothiazide sont : les maux de tête (3,9%), étourdissements (2,2%) et bronchite (2,1%). L'événement indésirable grave courant regroupée à partir des différents essais cliniques était la tachycardie (0,2%).

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, le taux d'effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Réaction indésirable au médicament : les informations issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés aux taux approximatifs.

TABEAU 1: Les effets indésirables de plus de $\geq 1\%$ Chez les patients sur Ramipril+ HCTZ en Clinique contrôlée

Effets Indésirables	Ramipril +HCTZ * n=967 (%)	Ramipril n=1058 (%)	HCTZ n=515 (%)	Placebo n=967 (%)
Mal de tête	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissement	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,5	0,1	0,4	0,0
Neuralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Cough grave	1,3	1,2	1,0	0,0

Mal de dos	1,0	0,6	0,6	0,0
------------	-----	-----	-----	-----

Patients qui prennent Ramipril et Hydrochlorothiazide en combinaison.

Effets indésirables des essais cliniques moins fréquents (<1%)

Corps dans son ensemble: réactions allergiques, fièvre, choc.

Système cardiovasculaire: angine de poitrine, hypotension, palpitations, hypotension orthostatique, syncope, tachycardie.

Système digestif: constipation, gastro-entérite, douleurs gastro-intestinales, nausées.

Troubles métaboliques et nutritionnels: soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et œdème périphérique.

Système musculo-squelettique: arthralgie, myalgie.

Système nerveux: anxiété, apathie, dépression, bouche sèche, bouffées de chaleur, nervosité, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, transpiration et tremblements.

Système respiratoire: dyspnée et sinusite.

Peau et appendices: alopecie, œdème de Quincke, éruption maculopapuleuse, prurit, psoriasis, éruption cutanée.

Sens spéciaux: conjonctivite, perte de goût et acouphènes.

Système urogénital: impuissance, rénale échec, fonction rénale anormale.

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie Clinique

Hydrochlorothiazide

Test de la fonction rénale: augmentation des concentrations sériques d'acide urique.

Cholestérol: augmentation du cholestérol sérique et des triglycérides.

Glycémie: tolérance plus faible au glucose. Chez les patients atteints de diabète sucré, cela peut entraîner une détérioration du contrôle métabolique.

Effets indésirables du médicament post marketing

Cardiovasculaire: tachycardie, palpitations, perturbation de la régulation orthostatique, hypotension, asthénie, angine de poitrine, arythmies cardiaques, syncope, infarctus du myocarde, ischémie AVC et œdème périphérique.

Système nerveux central: maux de tête, troubles de l'équilibre, faiblesse et vertiges, étourdissements, acouphènes, paresthésies, nervosité, humeur dépressive, tremblements, agitation, confusion, sensation d'anxiété, impuissance érectile transitoire, transpiration et somnolence.

Dermatologique: réactions cutanées ou muqueuses telles que éruption cutanée, prurit ou urticaire, éruption maculopapuleuse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermique toxique ou nécrolyse, alopecie ou photosensibilité, pemphigus, exacerbation du psoriasis, psoriasisiforme ou exanthème et érythème multiforme, ou onycholyse.

Métabolisme et Système Endocrinien: Baisse de la concentration de sodium sérique, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, développement ou aggravation d'une alcalose métabolique, augmentation de la concentration de potassium sérique due au ramipril, diminution du potassium concentration due à l'hydrochlorothiazide. Signes généraux de troubles de l'équilibre de l'électrolyte: maux de tête, somnolence, confusion et crampes musculaires. Augmentation de l'excrétion liquidienne

Gastro-intestinal: vascularite, nausée, augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques et / ou bilirubine, cholestase et jaunisse, sécheresse de la bouche, glossite, réactions inflammatoires de la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal, l'inconfort abdominal, la douleur gastrique (y compris douleurs gastriques de type gastritique), troubles digestifs, troubles de l'odorat et du goût, constipation, diarrhée, vomissements, augmentation des taux d'enzymes pancréatiques, pancréatite, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Génito-urinaire: augmentation de l'urée sérique et de la créatinine sérique et insuffisance de la fonction rénale, progression vers une insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle et protéinurie préexistante peut se détériorer (bien que les inhibiteurs de l'ECA réduisent généralement la protéinurie), la libido réduite, impuissance érectile transitoire.

Hématologique: les réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les personnes atteintes d'une maladie concomitante du collagène (par exemple, le lupus érythémateux ou sclérodermique) ou chez ceux traités par d'autres médicaments qui peuvent provoquer la modification sanguine (voir rubriques 4.4, 4.5).

Anémie hémolytique, réduction du nombre de globules blancs ou de plaquettes sanguines, agranulocytose, pancytopenie et dépression médullaire.

Système Immunitaire: fièvre, éosinophilie, œdème de Quincke et autres, non à médiation pharmacologique, les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'un des autres composants sont rares (voir rubrique 4.4). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. La probabilité et la sévérité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes sont augmentées sous ACE inhibition.

Musculo-squelettique: myalgie, arthralgie, crampes musculaires

Respiratoire: toux sèche (non productive) chatouillante, congestion nasale, sinusite, bronchite, bronchospasme et dyspnée.

Sens spéciaux: troubles visuels, troubles de l'audition.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects après enregistrement du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté.

4.9 Symptômes de surdosage, procédure d'urgence, antidotes

Pour la prise en charge d'un surdosage suspecté, consultez le centre antipoison régional

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

La prise en charge

Le traitement est symptomatique et de soutien. Désintoxication primaire par exemple, l'administration d'adsorbants peut être envisagée. En cas d'hypotension, administration d'un agoniste α -adrénergique (par exemple norépinéphrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide), doit être envisagée en plus de la substitution de volume et de sel.

Pour tenter d'éliminer le ramipril ou le ramiprilate, aucune/ très peu de moyens sont. Les options à prendre en compte sont, l'efficacité de la diurèse forcée, la modification du pH urinaire, l'hémofiltration ou la dialyse. Si une dialyse ou une hémofiltration est néanmoins envisagée, envisager les risques des réactions anaphylactoïdes avec membrane à haut flux (voir rubrique 4.4).

L'élimination des diurétiques thiazidiques par dialyse est négligeable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : RAMIPRIL ET DIURÉTIQUES

Code ATC: C09BA05

Mécanisme d'action

Ramipril

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

dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation. L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramipril entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à un monothérapie d'IECs 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.

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 glucosides conjugués 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 (voir rubrique 4.2)

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

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate est retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril sont élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients ne sont toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, environ 70% de l'hydrochlorothiazide sont absorbés 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.

Élimination

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

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)

L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients insuffisants rénaux, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine.

Ceci entraîne des concentrations plasmatiques élevées d'hydrochlorothiazide, qui décroissent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)

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

Ramipril et Hydrochlorothiazide

L'administration conjointe de ramipril et d'hydrochlorothiazide n'affecte pas 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Bicarbonate de sodium, sulfate de calcium dihydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéaryl fumarate sodique, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).



6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Primaire: 1 X 10's PVC-Alu Blister

Secondaire: 3 X 10's Blister in a carton along with leaflet.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

.

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

INFINIVA LIFE SCIENCE PVT LTD

BANGALORE , INDIA

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

0-10929

9.0 DATE DE PREMIER ENREGISTREMENT:

29/08/2022

10.0 DATE DE REVISION DU TEXTE: 18/02/24

