

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup> **pms-RAMIPRIL-HCTZ**

Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 10 mg/12,5 mg, 10 mg/25 mg, orale

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

PHARMASCIENCE INC.  
6111 avenue Royalmount, bureau 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 273262

Date d'autorisation initiale :  
21 janvier 2010

Date de révision:  
20 juin 2023

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Ophthalmologique	2021-10
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Respiratoire	2023-03

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes.....	20
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>22</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	23
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	24
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>27</b>
9.4 Interactions médicament-médicament.....	27
9.5 Interactions médicament-aliment.....	39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	39
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	39

<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
10.1 Mode d'action .....	39
10.2 Pharmacocinetique.....	40
10.3 Pharmacocinétique.....	40
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>44</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>44</b>
<b>13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>45</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>47</b>
14.1 Essais cliniques par indication .....	47
14.3 Étude comparative de biodisponibilité .....	54
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>55</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>55</b>
<b>17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DU SOUTIEN .....</b>	<b>60</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

pms-RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié.

pms-RAMIPRIL-HCTZ ne doit pas être prescrit comme traitement initial (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients qui amorcent simultanément un traitement par le ramipril et un diurétique risquent de subir une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi de pms-RAMIPRIL-HCTZ peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ramipril et de l'hydrochlorothiazide chez les enfants n'ont pas été établies. pms-RAMIPRIL-HCTZ n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** L'expérience clinique sur l'administration de pms-RAMIPRIL-HCTZ aux gériatrie (> 65 ans) est limitée (voir [7.1.4 Personne âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique, ou d'œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Œdème de Quincke](#)).
- Chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).
- Chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénale, Insuffisance rénale](#)).
- Chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables.

- **Emploi concomitant de sacubitril/valsartan sous peine d'accroître le risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du sacubitril/valsartan et l'initiation du traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ. Dans le cas d'un passage de pms-RAMIPRIL-HCTZ au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du pms-RAMIPRIL-HCTZ et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan.**
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de :
  - diabète sucré (de type 1 ou 2)
  - insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - hyperkaliémie (> 5 mMol/L)
- insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).
- En association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients souffrant de :
  - diabète avec lésion aux organes cibles
  - insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou
  - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#); et [9.4 Interactions médicamentmédicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).
- En concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactiques sévères. De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérese à lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextrane (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- Chez les patients présentant une anurie.
- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Chez les patients dialysés.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- Chez les patients présentant des troubles électrolytiques cliniquement significatifs (p. ex., hypokaliémie, hyponatrémie ou hypercalcémie).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) le plus tôt possible ([7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée.
- pms-RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé pour le traitement initial.
- La dose de pms-RAMIPRIL-HCTZ doit être déterminée après ajustement individuel de chaque composant du médicament.
- Les patients en dialyse requièrent une attention spéciale.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Une fois que la dose de chaque composant a été ajustée correctement conformément à la description ci-dessous, pms-RAMIPRIL-HCTZ peut être substitué aux médicaments individuels si l'association fixe permet d'assurer la dose et la fréquence requises (voir [1 INDICATIONS](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dose habituelle : 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide par jour. En général, la dose quotidienne doit être prise le matin, en une seule dose.

**Étant donné le risque d'œdème de Quincke lié à l'emploi concomitant de sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan et le début du traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).**

Le médecin jugera de l'ajustement posologique requis en fonction de la gravité de l'hypertension et des autres facteurs de risque associés.

Dose quotidienne maximale : 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide.

#### Posologie chez les patients âgés

Les doses initiales doivent être plus faibles et l'ajustement posologique ultérieur doit se faire plus progressivement en raison du risque accru d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Posologie en présence d'une insuffisance rénale**

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) : chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, le traitement est instauré avec le ramipril seulement en une dose quotidienne de 1,25 mg. Après avoir augmenté progressivement la dose de ramipril, le traitement avec la préparation en association est instauré avec une dose quotidienne de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (non disponible chez Pharmascience inc.). Dose quotidienne maximale permise : 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide (non disponible chez Pharmascience inc.). pms-RAMIPRIL-HCTZ 10 mg/12,5 mg et pms-RAMIPRIL-HCTZ 10 mg/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisés chez ces patients.

Pms-RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez les patients dialysés ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

Insuffisance hépatique légère ou modérée : chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ doit être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite et la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (non disponible chez Pharmascience inc.). pms-RAMIPRIL-HCTZ 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisés chez ces patients.

Pms-RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Posologie chez les patients prétraités par des diurétiques**

Chez les patients prétraités par un diurétique, il faut envisager d'interrompre le diurétique  $\geq 2$  à 3 jours (en fonction de la durée d'action du diurétique) d'instaurer le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ ou au moins de réduire la dose du diurétique. S'il n'est pas possible d'interrompre la prise du diurétique, il est recommandé de commencer avec la posologie la plus faible possible de ramipril (1,25 mg par jour) en association libre. Il est recommandé d'effectuer par la suite un passage à une dose quotidienne initiale  $\leq 2,5$  mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (non disponible chez Pharmascience inc.).

## **4.4 Administration**

Les comprimés pms-RAMIPRIL-HCTZ doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ ½ verre). Les comprimés ne doivent être ni croqués ni écrasés.

En général, on recommande de prendre la dose quotidienne en une seule prise le matin. La prise de nourriture ne devrait pas avoir d'effet sur pms-RAMIPRIL-HCTZ.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement attendre l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre 2 doses à la fois.

### 5 SURDOSAGE

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (accompagnée d'une hypotension marquée, de déséquilibres électrolytiques, d'arythmies cardiaques, d'une altération de la conscience pouvant mener jusqu'au coma et aux convulsions cérébrales), une bradycardie, une insuffisance rénale, une parésie et un iléus paralytique.

Chez les patients dont le débit urinaire est obstrué (p. ex., en raison d'une hyperplasie prostatique), une diurèse subite pourrait entraîner une rétention urinaire aiguë accompagnée d'une surdistension de la vessie.

#### Traitement

On doit instaurer un traitement de soutien symptomatique. On peut envisager une détoxification primaire, par exemple, par l'administration d'adsorbants. En présence d'une hypotension, outre les mesures de remplissage vasculaire, on doit considérer l'administration d'agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques (p. ex., norépinephrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide).

On possède très peu d'expérience voire aucune quant à l'efficacité de mesures telles que la diurèse forcée, l'altération du Ph urinaire, l'hémofiltration ou la dialyse, pour éliminer le ramipril ou le ramiprilate. Toutefois, si l'on envisage de procéder à une dialyse ou à une hémofiltration, on doit prendre en compte les risques de réactions anaphylactoïdes associés aux membranes à haute perméabilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#), Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse).

La dialyse a peu d'effet sur l'élimination des diurétiques thiazidiques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région



## 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique concentration / composition	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés -10 mg ramipril/12,5 mg hydrochlorothiazide -10 mg ramipril/25 mg hydrochlorothiazide	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose et lactose monohydraté.  En addition : Les teneurs de, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge.  Le teneur de 10 mg/12,5 mg contient aussi de l'oxyde de fer jaune.

### Comprimés

**10 mg /12,5 mg :** Chaque comprimé orange, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3A » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable contient 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Disponible en flacons de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

**10 mg /25 mg :** Chaque comprimé rose, oblong, sécable portant les inscriptions « RH » et « 3V » de chaque côté de la rainure sécable sur un côté et rien sur l'autre face sécable contient 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose monohydraté et oxyde de fer rouge. Disponible en flacons de PEDH de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Generalités

#### Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement de ramipril et hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose. Cet effet est probablement imputable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA qui entre dans la composition du ramipril et hydrochlorothiazide (comprimés). Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

#### Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des preuves que la coadministration d'inhibiteurs d'ECA, comme le ramipril contenu dans les comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide, ou d'antagoniste des ARA avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation de pms-RAMIPRIL-HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation de pms-RAMIPRIL-HCTZ en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril contenu dans pms-RAMIPRIL-HCTZ, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est de plus généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### Carcinogénèse et mutagenèse

#### Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir 16 TOXICOLOGIE, Carcinogénicité, Hydrochlorothiazide).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter le bronzage artificiel et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.) (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

## **Cardiovasculaire**

### **Sténose aortique**

Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la post-charge.

### **Hypotension**

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du SRA, notamment en présence d'une hypertension grave et surtout maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex., sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinente sur le plan hémodynamique. On doit également prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation importante peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle, car ces phénomènes entraînent une diminution du volume de liquides organiques. D'autres événements, tels que les vomissements ou la diarrhée, peuvent causer un déficit hydrique qui peut provoquer une chute de la tension artérielle; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin si l'une de ces situations survenait.

On recommande habituellement de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodique avant d'amorcer le traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut cependant soupeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par le ramipril que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la tension artérielle et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle (TA) pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Cardiovasculaire). Étant donné la possibilité d'une chute de la TA chez ces patients, le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose de pms-RAMIPRIL-HCTZ. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la TA a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses de pms-RAMIPRIL-HCTZ. Si cette situation se présente chez les patients recevant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'interruption du traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Cardiovasculaire).

Les comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide peuvent diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement. Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ. De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

### **Conduite d'un véhicule et tâches dangereuses**

Certains effets indésirables (p. ex., les symptômes d'une baisse de la tension artérielle tels qu'une sensation de tête légère, des étourdissements ou une syncope) peuvent nuire à la capacité de concentration et de réaction du patient et constituent, de ce fait, un risque lorsque vient le temps moment d'accomplir des tâches exigeant une vigilance particulière (comme conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine).

## **Hématologique**

### **Neutropénie et agranulocytose**

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables au ramipril (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares.

Des réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez des patients présentant une insuffisance rénale et ceux présentant une maladie du collagène concomitante (p. ex., lupus érythémateux ou sclérodermie), ou chez ceux traités avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le tableau hématologique. Une surveillance périodique du nombre de leucocytes doit être envisagée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests laboratoire, Surveillance hématologique](#)).

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé lors de l'arrêt de l'administration du médicament. Si un patient recevant pms-RAMIPRIL-HCTZ présente des symptômes inexplicables, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ devrait être envisagé.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexplicé. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être liés à une éventuelle dysfonction hépatique. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les myalgies, les éruptions cutanées ou l'adénopathie qui sont tous des indicateurs de réaction d'hypersensibilité). Les douleurs abdominales, les nausées ou les vomissements, la perte d'appétit, l'ictère, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicé apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée ou de maladie hépatique progressive, étant donné que des changements mineurs de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent

accélérer le coma hépatique. pms-RAMIPRIL-HCTZ ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. La réponse au traitement par le ramipril peut être accrue ou réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Par ailleurs, la présence d'une grave cirrhose s'accompagnant d'un œdème et d'une ascite peut activer de façon marquée le SRA. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi de pms-RAMIPRIL-HCTZ dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

## **Immunitaire**

### **Œdème de Quincke – tête et cou**

On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril. On a signalé de l'œdème de Quincke potentiellement fatal chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris pms-RAMIPRIL-HCTZ. L'incidence globale est de 0,1 à 0,2 %. On a signalé de l'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke au visage, aux lèvres, à la langue, à la glotte ou aux membres survient, on doit interrompre le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ sans tarder; il faut traiter le patient de façon adéquate, conformément au protocole de soins, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1 000).

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème laryngé, risque de se produire en particulier après la prise de la première dose de pms-RAMIPRIL-HCTZ. On doit donc en informer les patients et leur dire de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évocateur d'un œdème de Quincke comme l'enflure du visage, des membres, des lèvres, de la langue, des yeux, ou la difficulté à avaler ou à respirer. Les patients doivent immédiatement cesser de prendre du pms-RAMIPRIL-HCTZ et consulter leur médecin.

On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« mammalian target of rapamycin » : cible mammalienne de la rapamycine) (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)**

Les patients prenant en concomitance un inhibiteur de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex., sitagliptine) ou de l'endopeptidase neutre peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke. Il faut user de prudence quand on instaure un traitement avec un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de la NEP ou vice-versa (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan**

On a rapporté un risque potentiel accru d'œdème de Quincke avec l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et des inhibiteurs de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Œdème de Quincke – intestin**

Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Immunitaire).

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse**

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. L'emploi de pms-RAMIPRIL-HCTZ est donc contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, il est recommandé d'utiliser un autre type de membrane ou une classe d'antihypertenseurs différente.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL**

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse a permis d'éviter la survenue de ces réactions. L'emploi de pms-RAMIPRIL-HCTZ est donc contre-indiqué chez les patients en séance

d'aphérese des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si un tel traitement est nécessaire, on doit envisager d'utiliser un autre type d'aphérese ou une classe d'antihypertenseurs différente.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation**

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant  $\geq 24$  heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

### **Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques**

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Une exacerbation ou un déclenchement d'un lupus érythémateux disséminé ont également été rapportés chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

### **Réactions vasomotrices (nitroïdes) – Or**

De rares cas de réactions vasomotrices (dont les symptômes incluent la rougeur du visage, la nausée, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients recevant de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en même temps qu'un inhibiteur de l'ECA, dont les comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Métabolisme**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer des déséquilibres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent produire une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation



d'une hyperparathyroïdie jusqu'alors inapparente. Il faut cesser l'administration du diurétique thiazidique avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner de hausses de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie.

Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline ou des antidiabétiques oraux. Un diabète sucré peut se déclarer au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients diabétiques peut accentuer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (> 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par l'inhibiteur de l'ECA ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique).

On doit avertir les patients de ne prendre aucun substitut de sel renfermant du potassium, des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne de potassium sans avoir consulté préalablement leur médecin.

## **Surveillance et preuves de laboratoire**

### **Surveillance hématologique**

Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie attribuable au composant inhibiteur de l'ECA de pms-RAMIPRIL-HCTZ, le ramipril. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients :

- qui présentent une insuffisance rénale ou;
- une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) ou;
- qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Neutropénie et agranulocytose; et 9.4 Interactions médicament-médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

### **Surveillance du métabolisme**

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

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium, de potassium, de calcium et d'acide urique de même que la glycémie. On doit en outre assurer des contrôles plus fréquents du potassium sérique chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

### **Surveillance de la fonction rénale**

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'emploi de pms-RAMIPRIL-HCTZ, en particulier au cours des premières semaines de traitement.

Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque;
- patients atteints d'une affection rénovasculaire (sténose artérielle rénale athéroscléreuse et dysplasie fibromusculaire);
- patients présentant une atteinte rénale;
- patients ayant subi une greffe de rein;
- patients âgés.

### **Ophtalmologique**

#### **Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé**

L'hydrochlorothiazide, qui est un sulfonamide, peut causer une réaction idiosyncrasique provoquant une myopie aiguë transitoire et un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comportent un déclenchement brusque d'une diminution d'acuité visuelle ou de douleur oculaire et ont typiquement lieu dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. Un glaucome à angle fermé aigu peut conduire à une perte de vision permanente s'il n'est pas traité.

Le traitement principal consiste à arrêter aussi rapidement que possible la prise d'hydrochlorothiazide. Il peut être nécessaire d'envisager promptement des traitements médicaux ou chirurgicaux si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome à angle fermé aigu peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

### **Considérations périopératoires**

#### **Utilisation en chirurgie et en anesthésie**

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, les comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Les patients devant subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent mentionner à leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

## Rénale

### Insuffisance rénale

L'inhibition du SRAA a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du SRAA, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage. Par conséquent, une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation de pms-RAMIPRIL-HCTZ.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – incluant le ramipril contenu dans pms-RAMIPRIL-HCTZ – ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré (de type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).

L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril, un composant de pms-RAMIPRIL-HCTZ, en association avec un ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué chez les patients souffrant de diabète avec des lésions aux organes cibles, d'une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), d'hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); et [9.4 Interactions médicamentmédicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#)).

pms-RAMIPRIL-HCTZ doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et preuves de laboratoire, Surveillance de la fonction rénale).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux patients dont la fonction rénale est altérée et sont inefficaces lorsque le TFG est ≤ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle (c.-à-d., insuffisance rénale grave).

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, ce médicament peut produire un effet cumulatif. Si une

hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement, il faut cesser le traitement par le diurétique.

## **Respiratoire**

### **Détresse respiratoire aigüe**

Des cas de toxicité respiratoire aigüe, incluant le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont été reportés après la prise d'hydrochlorothiazide. Des œdèmes pulmonaires typiques peuvent se développer en dedans de quelques minutes jusqu'à plusieurs heures après l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes peuvent inclure la dyspnée, la fièvre, la détérioration pulmonaire et l'hypotension. Si un diagnostics de SDRA est suspecté, pms-RAMIPRIL-HCTZ devrait être retiré et un traitement approprié devrait être donné. pms-RAMIPRIL-HCTZ ne doit pas être administré chez les patients qui ont déjà expérimenté SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide ou d'un autre diurétique thiazide.

## **Peau**

### **Photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement devrait être cessé.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ sans tarder et, si cela est approprié, commencer un traitement de remplacement. Les patientes qui planifient de devenir enceintes doivent recevoir un traitement antihypertenseur de remplacement pour lequel le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse est contre-indiquée.

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation

craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la TA et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée que nous avons de ces méthodes ne nous a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs. De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Puisque l'emploi des comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse peut entraîner des lésions et même la mort du fœtus, il est important de dire aux patientes d'informer leur médecin le plus rapidement possible si elles tombent enceintes.

### **Données chez l'animal**

On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides à des doses qui représentaient respectivement 2 500, 6,25 et 1 250 fois la dose maximale chez l'humain. Chez les rates, la dose la plus élevée (1 000 mg/kg) a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les lapines gravides, on a rapporté de la mortalité (doses  $\geq$  100 mg/kg) ainsi qu'une perte pondérale. Chez les mères macaques gravides, on a rapporté de la mortalité (doses  $\geq$  50 mg/kg), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

#### **7.1.2 Allaitement**

On a détecté la présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA et de thiazide dans le lait maternel humain. L'utilisation de pms-RAMIPRIL-HCTZ est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de pms-RAMIPRIL-HCTZ chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, pms-RAMIPRIL-HCTZ n'est pas indiqué pour ce groupe d'âge.

#### 7.1.4 Personnes âgées

##### Personnes âgées (> 65 ans)

Comme la réserve cardiaque des patients âgés est diminuée, il faut s'attendre à une plus grande sensibilité chez ces patients (> 65 ans). Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés le plus souvent avec les comprimés de ramipril et hydrochlorothiazide étaient la céphalée (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélé l'effet indésirable (EI) grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques réunis (0,2 %).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

**Tableau 3 : Effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients prenant du ramipril et de l'hydrochlorothiazide au cours des essais cliniques**

Effets indésirables	Ramipril + hydrochlorothiazide* n = 967 (%)	Ramipril n = 1 058 (%)	Hydrochlorothiazide n = 515 (%)	Placebo n = 44 (%)
Céphalées	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Néuralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Toux accrue	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

\* Patients prenant des comprimés de ramipril et de l'hydrochlorothiazide ou du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Affections cardiaques : angine de poitrine, palpitations, œdème périphérique et tachycardie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, acouphènes.

Affections oculaires : conjonctivite, troubles de la vue (y compris vue trouble).

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), stomatite aphteuse, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, gastrite, douleurs gastro-intestinales, gingivite, ptyalisme, nausées et douleurs abdominales hautes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleurs thoraciques, fièvre, choc.

Affections hépatobiliaires : taux accru d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée, hépatite cholestatique ou cytolytique. Cholécystite lithiasique (causée par l'hydrochlorothiazide).

Affections du système immunitaire : réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit, soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et gain pondéral (dû au ramipril).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite et myalgie.

Affections du système nerveux : sensation de brûlure (principalement à la peau du visage et des membres), troubles de l'équilibre, neuropathie, paresthésie, polyneuropathie, perte du goût, tremblements et vertiges.

Affections psychiatriques : anxiété, apathie, dépression, insomnie, nervosité, troubles du sommeil, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires : altération de la fonction rénale, augmentation du débit urinaire (associée à une amélioration de la fonction cardiaque), insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, sinusite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, œdème de Quincke, érythrodermie, éruptions maculopapuleuses, exanthème maculopapuleux, prurit, psoriasis, purpura, éruptions cutanées et sudation.

### **Cancer de la peau autre que le mélanome**

Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Prenant en considération l'incertitude importante autour des données probantes, une revue systématique et méta-analyse effectuée par Santé Canada suggère que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pour plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (95%IC, de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (95%IC, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypotension, hypotension orthostatique, syncope

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Résultats hématologiques : diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite et leucocytose.

#### **Hydrochlorothiazide**

Épreuves de la fonction rénale : élévations des taux sériques d'acide urique.

Cholestérol : augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Glucose : diminution de la tolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré, cela peut entraîner une perte de l'équilibre métabolique.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, dépression médullaire, éosinophilie, anémie hémolytique, réduction du nombre de leucocytes ou de plaquettes sanguines, neutropénie, pancytopenie. Hémococoncentration dans le contexte de la déplétion hydrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Affections cardiaques : angine de poitrine, arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, œdème périphérique, tachycardie.

Affections endocriniennes : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles de l'audition, acouphènes.



Affections oculaires : diminution du larmoiement, troubles visuels, xanthopsie, causée par l'hydrochlorothiazide.

Affections gastro-intestinales : malaises abdominaux, constipation, diarrhée, troubles digestifs, sécheresse de la bouche, douleurs gastriques (y compris les douleurs évoquant une gastrite), glossite, réactions inflammatoires de la bouche et du tube digestif, élévations des taux des enzymes pancréatiques, œdème de Quincke touchant les voies intestinales, nausées, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), vomissements. Sialadénite due à l'hydrochlorothiazide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue, fièvre, faiblesse.

Affections hépatobiliaires : ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires, augmentations du taux sérique d'enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Affections du système immunitaire : les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'un des autres ingrédients sont rares (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. Le risque et la gravité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes sont augmentés en présence d'une inhibition de l'ECA. Augmentation des anticorps antinucléaires.

Affections du métabolisme et de la nutrition : baisse du taux sérique de sodium; baisse du taux de potassium causée par l'hydrochlorothiazide, déshydratation, développement ou aggravation de l'alcalose métabolique, glycosurie (causée par l'hydrochlorothiazide), hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, augmentation du taux de potassium sérique causée par le ramipril. Signes généraux de troubles de l'équilibre électrolytique : confusion, somnolence, céphalées, excrétion hydrique accrue et crampes musculaires.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, myalgie. Faiblesse musculaire, raideurs musculo-squelettiques et tétanie dues à l'hydrochlorothiazide.

Affections du système nerveux : ischémie cérébrale (y compris attaque ischémique et attaque ischémique transitoire), céphalées, troubles de l'équilibre, étourdissements, troubles des compétences psychomotrices (réactions altérées), sensation de tête légère, paresthésie, troubles du goût et de l'odorat et tremblements.

Affections psychiatriques : troubles de l'attention, confusion, humeur déprimée, sensation d'anxiété, nervosité, agitation, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires : élévation des taux d'urée et de créatinine sériques et altération de la fonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, aggravation

possible d'une néphrite interstitielle et d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchite, bronchospasme (y compris une aggravation de l'asthme), toux sèche (non productive) accompagnée de picotements, dyspnée, congestion nasale, sinusite. Alvéolite allergique (pneumopathie inflammatoire) et œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) causé par l'hydrochlorothiazide.

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie, baisse de la libido, impuissance érectile et transitoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, réactions cutanées ou muqueuses telles qu'éruption cutanée, prurit ou urticaire, érythème multiforme, exacerbation de psoriasis, dermatite exfoliative, éruption maculopapulaire, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, pemphigus, photosensibilité, psoriasiforme, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, lupus érythémateux systémique, nécrolyse épidermique toxique.

Angioœdème : Dans des cas très exceptionnels, l'obstruction des voies respiratoires résultant d'un angioœdème peut avoir un dénouement fatal.

Classification par discipline médicale : néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire).

\*Cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres : d'après les données publiées dans deux études épidémiologiques menées à partir de registres nationaux danois du cancer, on a observé une association dépendante de la dose cumulative d'HCT entre ce dernier et le cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la peau autre que le mélanome](#); et [10.2 Pharmacodynamie](#))

Appareil vasculaire : troubles de la régulation orthostatique, exacerbation de troubles perfusionnels causée par la sténose vasculaire, hypotension, déclenchement ou aggravation du phénomène de Raynaud, syncope, thrombose (dans le contexte d'un grave déficit hydrique), sténose vasculaire, vasculite.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
ENTRESTO <sup>MD</sup> (sacubitril/valsartan)	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO <sup>MD</sup> (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	L'emploi concomitant avec ENTRESTO <sup>MD</sup> (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan du début du traitement par des comprimés de ramipril et hydrochlorothiazide. Dans le cas d'un passage des comprimés de ramipril et hydrochlorothiazide au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose des comprimés de ramipril et hydrochlorothiazide et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ; et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Acénocoumarol	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Lors d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
Agents provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertenseurs.	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
Agents augmentant la concentration de potassium sérique	EC	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation, parfois sévère, du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride, les suppléments potassiques, ou autres produits médicaux qui peuvent augmenter la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie objectivée. Administrer avec prudence, y compris les succédanés du sel qui contiennent du potassium. Mesurer fréquemment le taux sérique de potassium.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances qui pourraient changer la formule sanguine	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Contrôler le niveau de potassium sérique.
Antiacides	EC	Lors d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, on a établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.	Pas d'effet
Agents antidiabétiques (p. ex., insuline et hypoglycémiant oral)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA  L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle du glucose sanguin. Une déplétion de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, procéder à

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			<p>une surveillance étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant.</p> <p>Surveiller le contrôle de la glycémie, donner des suppléments de potassium si nécessaire afin de maintenir des niveaux appropriés de potassium sérique, et ajuster les médicaments pour le diabète selon le besoin.</p>
Médicaments antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertenseurs (p. ex., la guanéthidine, le méthylidopa, les bêta-bloquants, les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques, les inhibiteurs de l'ECA, les BRAs, les bloquants du récepteur de l'angiotensine et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Médicaments antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate	C	<p>L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et renforcer leurs effets myélosuppresseurs.</p> <p>Des réactions hématologiques plus importantes peuvent</p>	Il faut surveiller de près le statut hématologique des patients qui reçoivent de telles combinaisons. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		résulter de l'effet combiné d'un agent cytotoxique et d'un inhibiteur de l'ECA.	
Agents séquestrants des acides biliaires, p. ex., cholestyramine	EC	Les séquestrants des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin, provoquant une inhibition de 43 à 85 % de l'absorption gastro-intestinale. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après un séquestrant des acides biliaires a réduit de 30 à 35 % l'absorption d'hydrochlorothiazide.	Donner le diurétique thiazidique soit 2 à 4 heures avant, soit 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Maintenir une séquence temporelle d'administration systématique. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de diurétique thiazidique si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques font diminuer l'excrétion rénale de calcium et augmentent la libération du calcium osseux.	Surveiller les niveaux de calcium sérique, surtout lorsqu'on utilise des doses élevées de suppléments calciques. Il peut être nécessaire de réduire ou d'arrêter la dose de suppléments en calcium et/ou vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, laxatifs (en cas d'emploi prolongé) et autres agents kaliurétiques	T	Hypokaliémie	Surveiller les taux de potassium.

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotenseurs	Pour réduire les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril, interrompre le traitement diurétique ou augmenter l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ du ramipril. Il faut soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ; et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Corticoïdes et adrénocorticotrophine (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée d'électrolytes peut se produire, aboutissant à de l'hypokaliémie.	Surveiller les niveaux sériques de potassium et ajuster les médicaments selon le cas.
Thérapie de désensibilisation		Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	Il est présumé que cet effet peut également se produire en relation avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Lors d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine exige des précautions. Surveiller étroitement les



<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		<p>concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine.</p> <p>Les perturbations des électrolytes, notamment l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, induites par les diurétiques thiazidiques accroissent le risque de toxicité de la digoxine, pouvant conduire à des arythmies fatales.</p>	<p>électrolytes et la digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique, selon le besoin.</p>
Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ chez les patients prennent déjà un inhibiteur de la DDP-IV ou vice versa (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire [Œdème de Quincke – tête et cou]</a> ).
Médicaments qui altèrent la motilité du tractus gastro-intestinal, à savoir des agents anticholinergiques, comme l'atropine et les agents pro-cinétiques tels que la métoclopramide ou la dompéridone	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être accrue par les agents anticholinergiques à cause d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. D'un autre côté, les agents pro-cinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)	EC, C	L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des	Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ; et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET</a>

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril contenu dans pms-RAMIPRIL-HCTZ, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave.</p> <p>L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril contenu dans pms-RAMIPRIL-HCTZ, en association avec un ARA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique.</p> <p>De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril contenu dans pms-RAMIPRIL-HCTZ, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	<p><a href="#">PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA).</a></p>

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Or	C	Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.	
Médicaments pour la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ERC	L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Héparine	T	Une augmentation de la concentration sérique de potassium peut se produire.	
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et occasionnent un risque élevé d'intoxication au lithium.	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Si ces

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.	médicaments doivent être administrés ensemble, on recommande de couper de moitié (50 %) la dose de lithium et de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium, les électrolytes et l'apport de liquides. La prise concomitante de diurétiques risque de majorer le risque d'intoxication au lithium.
Méthylidopa	T	Hémolyse possible	
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un oedème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, OEdème de Quincke à la tête et au cou</a> ).
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique.	Éviter dans la mesure du possible. Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale et augmenter la dose si nécessaire ou

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		La rétention de sodium et d'eau associée aux AINS s'oppose aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition des prostaglandines rénales induite par les AINS, conduisant à une diminution de l'afflux sanguin rénal, couplée à une diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG) induite par les diurétiques thiazidiques, peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement exposés au risque.	arrêter l'administration de l'AINS.
Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés)	T	Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.	
Sel	T	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la famille du curare, par ex. tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réactivité du muscle squelettique aux myorelaxants tels que les	Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. S'il est impossible de corriger

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		dérivés du curare. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse aux myorelaxants curarisants non dépolarisants et entraîner une dépression respiratoire prolongée à ces médicaments. L'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques augmente la résistance à la dépolarisation par suite de l'hyperpolarisation de la plaque motrice, ce qui se traduit par un blocage neuromusculaire accru.	l'hypokaliémie avant que l'administration du myorelaxant n'ait lieu, il faut envisager de diminuer la dose de ce dernier.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertenseur. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinephrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur.	La portée clinique de ces effets n'est pas connue. Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle.
Topiramate	EC	Hypokaliémie supplémentaire. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate induite par le diurétique thiazidique.	Surveiller le potassium sérique avec les suppléments de topiramate, ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Inhibiteurs du mTOR p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus	C	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un oedème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par pms-RAMIPRIL-HCTZ chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa ( <a href="#">voir 7 MISES</a> ).

<b>Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles</b>			
<b>Nom propre/nom usuel</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			<a href="#"><u>EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, OEdème de Quincke à la tête et au cou).</u></a>
Warfarine		Pas d'altération de l'effet anticoagulant avec l'emploi du ramipril.	

Légende : E = étude de cas;; EC = essai clinique; T = théorique

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

#### **Exploration de la fonction parathyroïdienne**

L'hydrochlorothiazide favorise la réabsorption du calcium rénal et peut causer une hypercalcémie. Il faut donc en tenir compte quand on procède à une exploration de la fonction parathyroïdienne.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le ramipril et l'hydrochlorothiazide (comprimés) exercent des effets antihypertensifs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés en monothérapie ou en traitement d'association. Les effets antihypertensifs de ces deux médicaments sont complémentaires.

L'abaissement tensionnel produit par l'association des 2 composants est plus puissant que celui produit par l'un ou l'autre administré en monothérapie. On n'a pratiquement relevé aucun effet sur les taux sériques de potassium chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme](#)).

## 10.2 Pharmacocinétique

### Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une diminution marquée de la résistance vasculaire périphérique. L'administration de ramipril à des patients souffrant d'hypertension artérielle entraîne une baisse de la TA, à la fois dans les positions couchées et debout, sans accélération compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertensif se manifeste entre 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique par voie orale, l'effet maximal étant atteint de 3 à 6 heures après l'administration. L'effet antihypertensif d'une dose unique persiste habituellement 24 heures. L'interruption soudaine du ramipril ne cause pas de hausse rapide et excessive de la TA.

### Hydrochlorothiazide

L'excrétion hydro-électrolytique commence environ 2 heures après l'administration du médicament pour atteindre son effet maximal entre 3 à 6 heures. Les effets durent de 6 à 12 heures.

Il faut plusieurs jours pour que les effets antihypertensifs se manifestent et il faut compter de 2 à 4 semaines pour atteindre l'effet thérapeutique optimal.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à la suite de l'administration de doses uniques de ramipril/hydrochlorothiazide à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, d'hydrochlorothiazide à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + d'hydrochlorothiazide à 25 mg dans l'étude HOE9829/1502**

Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	ASC <sub>(0-72)</sub> (ng*h/mL)
<b>Comprimé de ramipril/hydrochlorothiazide à 5/25 mg</b>				
- ramipril	19,348 ± 37,7 (17,896)	0,50 ± 26,8	25,256 ± 63,3 (21,646)	---
- ramiprilate	6,576 ± 47,4 (6,061)	2,50 ± 33,3	---	119,102 ± 25,3 (116,192)
- hydrochlorothiazide	140,95 ± 23,8 (137,08)	2,00 ± 44,2	993,53 ± 18,5 (980,65)	---
<b>Comprimé de ramipril à 5 mg</b>				
- ramipril	21,712 ± 42,2	0,50 ± 70,0	26,546 ± 70,9	---



Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	ASC <sub>(0-72)</sub> (ng*h/mL)
- ramiprilate	(19,649) 6,588 ± 62,7 (5,703)	2,57 ± 51,3	(22,500) ---	116,693 ± 29,0 (110,362)
<b>Comprimé d'hydrochlorothiazide à 25 mg</b> - hydrochlorothiazide	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1048,70 ± 24,8 (1021,52)	---
<b>Comprimé de ramipril à 5mg +comprimé d'hydrochlorothiazide à 25 mg</b> - ramipril	21,035 ± 33,1 (19,896)	0,53 ± 35,3	25,317 ± 65,1 (22,024)	---
- ramiprilate	5,941 ± 51,6 (5,328)	3,00 ± 38,0	---	108,716 ± 21,1 (105,633)
- hydrochlorothiazide	144,85 ± 30,3 (138,38)	2,00 ± 36,5	969,92 ± 21,5 (953,41)	---

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique importante entre le ramipril et l'hydrochlorothiazide administrés sous forme d'association fixe (comprimé de ramipril et d'hydrochlorothiazide 5 mg/25 mg d'Aventis Pharma Canada inc.) à jeun, si l'on se fie aux paramètres (C<sub>max</sub> et ASC) du ramipril et de l'hydrochlorothiazide.

## Ramipril

### Absorption

Après son administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et dans une proportion de ≥ 56 %, comme le montre la mesure du produit radiomarqué dans l'urine, qui constitue une des voies d'élimination. La prise de nourriture en même temps que le ramipril n'a pas d'effet important sur l'absorption de ce dernier.

### Distribution

À la suite de la biotransformation et de l'activation du précurseur de médicament, la biodisponibilité du ramipril administré par voie orale est de 20 %.

Après l'administration orale de 2,5 et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du ramiprilate est environ de 45 % par rapport à sa biodisponibilité après l'administration intraveineuse des mêmes doses.

Les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes dans l'heure qui suit son administration orale, tandis que celles du ramiprilate sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale du ramipril.

Le ramipril et le ramiprilate se lient aux protéines dans une proportion d'environ 73 % et 56 % respectivement.

### **Métabolisme**

Le précurseur ramipril subit un premier passage hépatique essentiel à la formation de son seul métabolite actif, le ramiprilate (par hydrolyse). En plus de cette biotransformation en ramiprilate, le ramipril est glucuronisé et transformé en ester de dicétopipérazine. Le ramiprilate est lui aussi glucuronisé et transformé en acide dicétopipérazinique.

Lorsque le ramipril est administré à fortes doses (10 mg), l'altération de la fonction hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ramipril.

### **Excrétion**

Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale se retrouve dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est approximativement de 1 heure.

Le ramiprilate ou ses propres métabolites représentent environ 80 à 90 % des métabolites retrouvés dans l'urine et la bile. Le glucuronide de ramipril et l'ester de dicétopipérazine représentent environ 10 à 20 % de la quantité totale, tandis que le ramipril sous forme inchangée en représente environ 2 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie d'environ 3 heures. Elle est suivie d'une phase intermédiaire (demi-vie d'environ 15 heures) et d'une phase terminale dont les concentrations de ramiprilate sont très basses et la demi-vie d'environ 4 à 5 jours.

Malgré cette longue phase terminale, une dose quotidienne unique de 2,5 mg de ramipril ou plus donne des concentrations stables de ramiprilate à l'état d'équilibre après environ 4 jours. La demi-vie « utile », qui importe pour la posologie, est de 13 à 17 heures dans le cadre d'un schéma posologique à doses répétées.

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite en présence d'une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est reliée proportionnellement à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une concentration plasmatique de ramiprilate élevée, qui diminue plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénale](#)).

## **Hydrochlorothiazide**

### **Absorption**

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après sa prise par voie orale est d'environ 70 %.

### **Distribution**

L'hydrochlorothiazide est liée aux protéines dans une proportion d'environ 40 %.

### **Métabolisme**

L'hydrochlorothiazide subit une biotransformation hépatique négligeable et on n'a pas démontré qu'il agissait comme inhibiteur ou inducteur des isoenzymes du CYP450.

### **Excrétion**

L'hydrochlorothiazide est excrétée presque entièrement (> 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après l'administration orale d'une dose unique, on retrouve 50 à 70 % de la dose dans l'urine en 24 heures.

La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. En présence d'une insuffisance rénale, l'excrétion est réduite et la demi-vie prolongée. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est en étroite corrélation avec la clairance de la créatinine.

## **Populations particulières et états pathologiques**

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Chez les sujets en bonne santé âgés de 65 à 76 ans, la pharmacocinétique du ramipril et du ramiprilate est similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes en bonne santé.

### **Race**

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA administrés en monothérapie est en moyenne moins prononcé chez les personnes de race noire (population sujette à une hypertension à rénine basse) que chez les autres.

### **Insuffisance cardiovasculaire**

La clairance de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

### **Insuffisance hépatique**

On n'a pas relevé de changements importants de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide en présence d'une cirrhose hépatique.

Chez des patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, la concentration plasmatique de ramipril a pratiquement triplé, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients n'ait pas été différente de celle qu'on avait observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux personnes en cas de coma ou de pré-coma hépatiques. On doit l'administrer avec prudence chez les patients qui ont une maladie hépatique évolutive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/ biliaire/ pancréatique](#)).

### **Insuffisance rénale**

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de ses métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale du ramiprilate est liée de façon proportionnelle à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale.

Chez des patients dont la clairance de la créatinine était  $< 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , on a observé des augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la  $C_{\text{max}}$  et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie en présence d'une insuffisance rénale](#)).

La clairance de l'hydrochlorothiazide est diminuée en cas d'une insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide doit être présent en quantité suffisante au site d'action, c'est-à-dire dans le tube rénal pour exercer ses effets thérapeutiques. Or, comme l'hydrochlorothiazide atteint ce site presque exclusivement par sécrétion tubulaire, par l'intermédiaire du co-transporteur des acides organiques, de plus fortes doses sont nécessaires en présence d'une insuffisance rénale modérée, puisque dans ce cas la sécrétion tubulaire est diminuée. Cependant, une fois que la créatinine a atteint un seuil  $< 30$  à  $50 \text{ mL/min}$ , l'hydrochlorothiazide n'est plus efficace.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver pms-RAMIPRIL-HCTZ (ramipril/hydrochlorothiazide) entre  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  et  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Protéger de la chaleur et de l'humidité.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

L'information n'est pas disponible pour pms-RAMIPRIL-HCTZ.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Ramipril

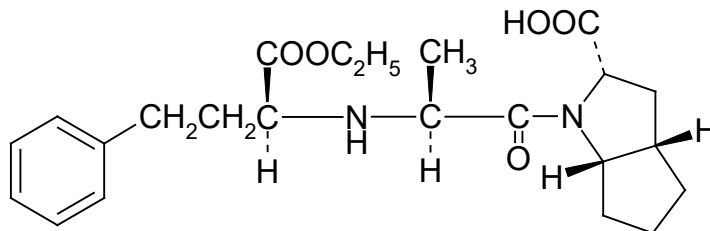
*Nom chimique :*

Nom chimique de la société : 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-(1 S, 3S, 5S)-2-azabicyclo-[3.3.0] octane-3-acide carboxylique

Nom chimique USP : Cyclopenta[b]pyrrole-2-acide carboxylique, 1-[2-[[1-(éthoxycarbonyle)-3-phénylpropyle]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2S-[1[R\*(R\*)],2 ,3a ,6a ]]-.(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-Carboxy-3-phénylpropyle]alanyle]octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-acide carboxylique, 1-ester éthylique

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{23}H_{32}N_2O_5$  416,52 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Description : Le ramipril est une poudre cristalline, blanche ou blanc cassé

Point de fusion : Le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

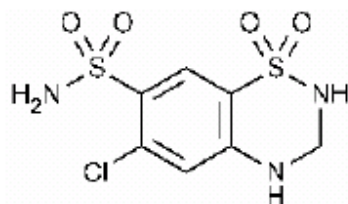
## Substance pharmaceutique

Nom propre : Hydrochlorothiazide

Nom chimique : 1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1, 2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire and masse moléculaire :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  297,72 g/mol

Formule développée :



## Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Très faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, et pratiquement insoluble dans l'alcool. Soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié.

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur des indications spécifiques**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
HOE9829/8 /F/301/HT  (Étude n° 7)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation et phase préliminaire sous placebo	R : 2,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; H : 12,5 mg/1 f.p.j. en comprimé; R + H (ass. fixe) : 2,5/12,5 mg/1 f.p.j.  Orale  12 semaines	R : 218/218; H : 220/220; R + H : 222/222	(20 - 75)	329/331
HOE498/2/ MN/201/HT  (Étude n° 1)	À double insu avec témoins placebo et randomisation, précédé d'une phase préliminaire à simple insu sous placebo	P : R : 2,5, 5,0, ou 10,0 mg/1 f.p.j. H : 12,5, ou 25,0 mg/1 f.p.j. R + H : 2,5 + 12,5; 2,5 + 25,0; 5,0 + 25,0; 10,0 + 12,5, ou 10,0 + 25,0 mg/1 f.p.j.  Orale  6 semaines	P : 44/42 R : 136/134  H : 88/85 R + H : 266/257	48,2 (21 - 68)	302/232
HOE498-2 MN-302 HT	Multicentrique, à double insu, avec	R : 10 mg 1 f.p.j. H : 50 mg 1 f.p.j.	R : 93/75 non-répondeurs : 35	56 (29 - 80)	99/93

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur des indications spécifiques**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
(Étude n° 5)	randomisation en mode parallèle et avec phase préliminaire sous placebo	R + H : 10/50 mg 1 f.p.j.  Orale  16 semaines	H : 99/78 non-répondeurs : 49		
HOE498/8/USA/351/HT  (Étude n° 2)	À double insu, avec stratification et randomisation mené sur 3 groupes de Traitement parallèles, avec une phase de sevrage sous placebo	R : 5 mg/1 f.p.j. H : 25 mg/1 f.p.j. R + H : 5/25 mg/1 f.p.j.  Orale  12 semaines	R : 120/111 H : 120/114 R + H : 120/113	(27 - 80)	238/122
HOE498/2/MN/309/HT  (Étude n° 3)	Multicentrique à double insu. L'étude comprenait une phase préliminaire sous placebo de 2 semaines.	R : 5 ou 10 mg/1 f.p.j. R + H : 5/25 mg/1 f.p.j.  Orale  10 semaines	Phase à double insu : Non-répondeurs 5 R : 54/53 10 R : 53/50 R + H : 58/58  Répondeurs 5 R : 59/58	57,0 (23 - 78)	119/121
HOE9829/2/D/201/HT  (Étude n° 6)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans	R+H (asso. fixe) : 5/25 ou 10/50 mg/1 f.p.j. en comprimé  Orale  52 semaines	R + H (5/25mg) : 73/68; R + H (10/50mg) : 3/3;  R + H (5/25mg ou 10/50 mg) : 9/9	(26 - 74)	55/41



**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur des indications spécifiques**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
	comparaison, d'une durée de 1 an				
HOE498/2/MN/310/HT (Étude n° 4)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	Répondeurs : R : 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs : R + H : 5 + 25 mg/1 f.p.j.  Orale  12 mois	R : 38/31  R + H < 50 semaines : 38/32  R+H > 50 semaines : 83/81	(25 - 78)	86/73

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour

Toutes les populations ayant participé aux 7 études d'innocuité des phases II et III étaient similaires et réunissaient des hommes et des femmes ayant une hypertension légère ou modérée (stade d'hypertension I ou II de l'OMS).

Une analyse de sous-groupe a été pratiquée en se servant des données issues des études 1, 2, 3 et 4 pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide dans différents groupes de risque, qui comprenaient des patients âgés, des diabétiques, des insuffisants rénaux et des patients prenant des médicaments concomitants (AINS, dérivés nitrés, digitaliques et médicaments contre la goutte). Au total, 1 180 patients ont participé aux études 1 à 4.

**Tableau 7 : Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle**

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)				
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.		
HOE9829 – 301HT (Étude n° 7)	R : 2,5 mg	218/185	166,7/102,2	149,3/89,1			Tension artérielle diastolique en position couchée – degré de réponse.	Ces données représentent l'analyse selon les modalités de l'étude. La différence entre l'association R + H et la monothérapie avec H n'était pas significative, mais elle l'était dans l'analyse de la population en intention de traiter.
	H : 12,5 mg	220/183	167,9/102,9	149,3/90,4				
	R+H:	222/167	167,5/102,1	147,4/87,8				
	2,5/12,5 mg							
HOE498 – 201HT (Étude n° 1)	R : 2,5 mg	44/44	162,5/106,4	153,3/99,7			Variation de la TAD et de la TAS dans les positions	Les associations (5/12,5 mg, 5/25 mg et 10/12,5 mg) ont produit des
	R : 5 mg	48/47	161,0/106,0	149,1/100,0				
	R : 10 mg	44/43	157,4/107,1	146,2/98,6				
	H : 12,5 mg	46/45	161,3/107,2	152,6/100,7				
	H : 25 mg	42/40	161,0/106,6	149,1/98,2				

	R + H :	45/42	160,1/106,1	145,0/97,2		couchée et debout.	réductions nettement plus importantes de la tension artérielle que leurs composants respectifs à la 6 <sup>e</sup> semaine et à la fin de l'étude
	2,5/12,5 mg	43/42	163,0/105,9	147,1/97,2			
	R + H :	44/44	161,8/106,8	144,0/95,9			
	2,5/25 mg	47/44	163,8/108,1	143,4/94,7			
	R + H :	43/43	158,7/106,6	141,1/93,6			
	5/12,5 mg	44/42	163,9/106,4	142,9/95,1			
	R + H :						
	5/25 mg						
	R + H :						
	10/12,5 mg						
	R + H :						
	10/25 mg						
HOE498 – 302HT (Étude n° 5)	Répondeurs :		Phase 1 :				Les résultats concernent la 2 <sup>e</sup> phase (11 <sup>e</sup> à la 16 <sup>e</sup> semaine), à l'exception des valeurs de départ de la tension artérielle. Dans la 2 <sup>e</sup> phase, les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs sont passés au traitement d'association.
	R : 10 mg	30	166,4/102,8	148,7/84,7	148,8/84,5	Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	
	H : 50 mg	45	167,6/101,9	143,5/84,8	139,4/83,2		
	Non-répondeurs :	84		160,4/99,1	149,5/90,85		
	R + H :						
	10/50 mg						
HOE498 – 351HT (Étude n° 2)	R : 5 mg	120/111	157,3/104,4	152,2/98,1		Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les sujets ont été classés en fonction de la race
	H : 25 mg	120/114	159,7/104,2	145,4/93,9			
	R + H :	120/113	158,1/104,4	141,8/91,9			
	5/25 mg						

						(Noirs/non- Noirs). L'efficacité de l'association R + H pour abaisser la TAD et la TAM s'est montrée égale chez les Noirs et chez les autres.
HOE498 – 309 HT (Étude n° 3)	Répondeurs : R : 5 mg Non- répondeurs : R : 5 mg R : 10 mg R + H : 5/25 mg	59/58 54/53 53/50 58/57	170,7/100,9 171,5/103,2 174,2/102,7 176,0/102,5	146,6/86,5 152,8/90,6 152,1/89,6 149,0/87,0	Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 <sup>e</sup> phase. Les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non- répondeurs ont continué la monothérapie ou sont passés au traitement d'association.
HOE9829 – 201HT (Étude n° 6)	R + H : 5/25 mg R + H : 10/50 mg SUBSTITUTION (R + H) : 5/25 ou 10/50 mg	73/73 3/3 9/9	Sans objet puisque'il s'agit d'une prolongation d'étude de 1 an.		Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs

					durant le traitement de longue durée.		
HOE498 –	R : 5 mg	38/31	Variation	On n’a pas	HOE498 –	R : 5 mg	38/31
310HT	R + H :	83/81	de la	observé de	310HT	R + H :	83/81
(Étude n°	5/25 mg	38/32	TAD et	hausse de la	(Étude n°	5/25 mg	38/32
4)			de la TAS	tension	4)		
	SUBSTITUTION		dans les	artérielle		SUBSTITUTION	
	(R ou R + H) :		positions	moyenne ni		(R ou R + H) :	
	5 mg ou		couchée	d’augmentation		5 mg ou	
	5/25 mg		et	du nombre de		5/25 mg	
			debout.	non-			
				répondeurs			
				durant le			
				traitement de			
				longue durée.			

TAS = tension artérielle systolique  
TAD = tension artérielle diastolique  
R = ramipril  
H = hydrochlorothiazide

### 14.3 Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence aléatoire, à l'insu et croisée a été effectuée chez 24 hommes volontaire sains, dans des conditions de jeûne, avec des comprimés de ramipril/hydrochlorothiazide, soit ceux de Pharmascience inc. pms-RAMIPRIL-HCTZ à 10 mg/25 mg contre le produit de référence, ALTACE<sup>MD</sup> HCT à 10 mg/25 mg, par Sanofi-Aventis Canada inc. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés pms-RAMIPRIL-HCTZ à 10 mg/25 mg et les comprimés ALTACE<sup>MD</sup> HCT à 10 mg/25 mg se retrouvent dans le tableau suivant :

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

##### RAMIPRIL

Ramipril/Hydrochlorothiazide (1 x 10 mg/25 mg comprimé) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	19,002 21,594 (60,3)	20,757 23,559 (55,8)	91,55	85,78 – 97,69
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	20,727 24,051 (62,7)	22,918 26,340 (55,9)	90,44	82,62 – 99,00
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22,002 25,395 (57,4)	25,305 29,998 (60,6)	86,95	74,43 – 101,57
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,50 (0,25 – 1,00)	0,50 (0,25 – 2,00)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	1,81 (51,1)	2,15 (47,7)		

\*pms-RAMIPRIL-HCTZ, Pharmascience inc., Montréal, Canada

<sup>†</sup>ALTACE<sup>MD</sup> HCT, Sanofi-Aventis Canada inc., Laval, Québec, Canada

<sup>§</sup> Expression de la médiane (intervalle)

<sup>€</sup> Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

## SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

### HYDROCHLOROTHIAZIDE

Ramipril/Hydrochlorothiazide (1 x 10 mg/25 mg comprimé) De données mesurées <b>Aucune correction apportée aux puissances</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	936,45 964,83 (21,3)	962,32 999,94 (26,5)	97,31	91,46 – 103,54
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1034,01 1061,91 (19,9)	1057,46 1092,35 (23,9)	97,78	93,10 – 102,70
C <sub>max</sub> (ng/mL)	148,05 153,79 (26,1)	156,75 165,89 (36,9)	94,45	84,40 – 105,69
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (1,00 – 4,00)	1,50 (1,25 – 4,00)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	10,14 (16,5)	9,99 (15,6)		

\* pms-RAMIPRIL-HCTZ, Pharmascience inc., Montréal, Canada

<sup>†</sup> ALTACE<sup>MD</sup> HCT, Sanofi-Aventis Canada inc., Laval, Québec, Canada

<sup>§</sup> Expression de la médiane (intervalle)

<sup>€</sup> Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

#### Ramipril

Avec une DL<sub>50</sub> > 10 000 mg/kg chez la souris et chez le rat, et plus de 1 000 mg/kg de poids corporel chez le chien Beagle, on a conclu que l'administration orale de ramipril était dénuée de toxicité aiguë.

### **Ramipril et hydrochlorothiazide**

La DL<sub>50</sub> orale > 10 000 mg/kg chez la souris et chez le rat. Autrement dit, l'association ramipril/hydrochlorothiazide (1/5) est totalement dénuée de toxicité aiguë. Cela concorde avec les résultats des épreuves de toxicité aiguë menées sur les composants individuels.

### **Toxicité chronique**

#### **Ramipril**

Des études portant sur l'administration de longue durée ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, les doses quotidiennes de l'ordre de 40 mg/kg ont entraîné des variations des électrolytes plasmatiques et de l'anémie. On a observé avec des doses quotidiennes  $\geq 3,2$  mg/kg certaines altérations morphologiques rénales (atrophie tubulaire distale). Toutefois, ces changements peuvent s'expliquer par les effets pharmacodynamiques et sont caractéristiques de la classe de la substance. Des doses quotidiennes de 2 mg/kg ont été bien tolérées par des rats et n'ont pas causé d'effet toxique. L'atrophie tubulaire est observable chez le rat, mais pas chez le chien ni chez le singe.

Chez le chien et le singe, on a observé comme manifestation de l'activité pharmacodynamique du ramipril (un signe de la production accrue de rénine en réponse à la diminution de synthèse d'angiotensine II), une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire – en particulier aux doses quotidiennes  $\geq 250$  mg/kg. On a aussi observé des variations des taux plasmatiques d'électrolytes et du profil sanguin chez le chien et le singe. Des chiens et des singes ont toléré des doses quotidiennes de 2,5 mg/kg et de 8 mg/kg respectivement, sans subir d'effet dangereux.

#### **Ramipril et hydrochlorothiazide**

À l'exclusion des perturbations électrolytiques, les études menées chez le rat et chez le singe n'ont révélé aucun résultat notable.

### **Reproduction et tératologie**

#### **Ramipril**

Les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont pas révélé d'effets tératogènes.

On n'a pas observé d'altération de la fertilité chez les rats mâles ou femelles.

L'administration de doses de ramipril de  $\geq 50$  mg/kg à des rates durant la gestation et la lactation s'est soldée par des lésions irréversibles aux reins (dilatation du bassinnet du rein) chez la progéniture.



## Ramipril et hydrochlorothiazide

### Rat

Dans des études d'embryotoxicité, des rates ont reçu l'association médicamenteuse à raison de 2 400 mg/kg/jour durant la période sensible de l'organogenèse.

L'hydrochlorothiazide a été étudié de façon similaire seul, à raison de 125 à 2 000 mg/kg/jour; ces doses correspondent aux teneurs d'hydrochlorothiazide retrouvées dans les 3 plus fortes doses de l'association.

Les études chez le rat ont montré que les mères toléraient, sans complications, les doses  $\leq 10$  mg/kg de l'association médicamenteuse. Des doses  $\geq 150$  mg/kg ont produit des effets toxiques sur les mères qui se sont traduits par une diminution de la consommation de nourriture et de la prise de poids. Le poids du cœur et celui du foie étaient réduits. Les doses de 2 400 mg/kg se sont accompagnées de symptômes cliniques de toxicité et de mortalité.

L'administration de doses à  $\geq 150$  mg/kg s'est accompagnée d'une augmentation de l'excrétion urinaire, et celle de doses supérieures à 2 400 mg/kg, d'une légère augmentation du poids des reins. Ces effets sont attribuables aux effets pharmacodynamiques de l'hydrochlorothiazide.

Des doses de 1 mg/kg n'ont pas altéré le développement embryonnaire. Les doses à  $\geq 10$  mg/kg ont entraîné un léger retard du développement fœtal, qui s'est manifesté par un retard de l'ossification du squelette, et par une réduction de la taille et du poids corporels aux doses à  $\geq 150$  mg/kg. Le poids du placenta était aussi réduit.

Les études morphologiques menées sur les fœtus ont révélé une augmentation de la fréquence d'élargissement du bassin du rein et de l'urètre, de même que des côtes ondulées et épaissies aux doses à  $\geq 150$  mg/kg, et une difformité (courbure et raccourcissement) de l'omoplate et des os des membres aux doses à  $\geq 600$  mg/kg.

Les études menées sur l'hydrochlorothiazide seul ont également confirmé que le retard de croissance fœtale est attribuable au diurétique. Les autres résultats indiquent un effet combiné des deux composants individuels de l'association médicamenteuse.

L'étude menée chez le rat a révélé que l'association est légèrement plus toxique que chaque composant individuel, mais elle n'a mis en évidence aucun signe de potentiel tératogène de l'association ou du composant hydrochlorothiazide.

D'autres études ont été pratiquées chez le rat afin de déterminer la toxicité périnatale et postnatale de l'association médicamenteuse. Des doses quotidiennes de 10 et de 60 mg/kg ont été administrées par voie orale durant le dernier tiers de gestation et durant les 3 premières semaines de lactation. La dose de 10 mg/kg n'a pas eu d'effets néfastes sur l'état général des mères, le déroulement de la gestation et de la mise bas, pas plus qu'elle ne s'est accompagnée d'anomalies du développement fœtal et postnatal de la progéniture.

Après l'administration de la dose de 60 mg/kg, les mères ont légèrement diminué leur consommation de nourriture, ce qui s'est soldé par un poids légèrement réduit des petits à la naissance et durant la première semaine. Par la suite, le développement des rats n'a révélé aucune anomalie. On n'a pas observé de fréquence accrue d'élargissement du bassin du rein (comme on l'a notée avec les plus fortes doses de ramipril).

### **Lapin**

Dans des études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des doses quotidiennes de 0,96 à 6,00 mg/kg à des lapines durant la période sensible de l'organogenèse.

Un autre groupe a reçu de l'hydrochlorothiazide (2 mg/kg; correspondant à la teneur du groupe de dose de 2,40 mg/kg de ramipril et d'hydrochlorothiazide).

L'administration de l'association médicamenteuse chez le lapin à raison de 0,96 mg/kg a entraîné une légère réduction de la consommation de nourriture et une stagnation du poids corporel. Toutefois, l'administration de cette dose n'a pas eu d'effet sur le développement intra-utérin de la progéniture.

À la suite de l'administration de doses  $\geq 2,40$  mg/kg, les mères ont réduit leur consommation de nourriture et d'eau et ont perdu du poids; de plus, des morts et des avortements spontanés se sont produits en association avec ces doses et, chez les fœtus en vie, un retard de croissance à la naissance était observable. Chez les fœtus, aucune anomalie externe ou affectant les organes internes et le squelette n'a pu être attribuée à l'administration de cette association.

L'hydrochlorothiazide administré seul, à la dose quotidienne de 2 mg/kg, a été bien toléré par les mères et leurs fœtus.

À la lumière de cette étude, il est possible de conclure que l'association est légèrement plus toxique pour les mères que chaque composant individuel et que cette association n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

On n'a pas mené d'études sur la fertilité ni sur le potentiel de reproduction avec l'association, puisque les résultats obtenus avec les composants individuels ne laissent pas entrevoir d'effet toxique.

### **Immunotoxicologie**

#### **Ramipril**

Aucun effet immunotoxique imputable au ramipril n'est ressorti des études de toxicologie.

## **Pouvoir mutagène**

### **Ramipril**

Les études exhaustives sur le pouvoir mutagène faisant appel à plusieurs types de tests n'ont révélé aucun effet mutagène ou génotoxique.

### **Ramipril et hydrochlorothiazide**

Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir mutagène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

## **Carcinogénicité**

### **Ramipril**

Des études de longue durée chez le rat et la souris n'ont révélé aucun signe d'effet tumorigène.

On considère que la présence de tubes rénaux avec des cellules acidophiles ou avec une hyperplasie de cellules acidophiles chez le rat constitue une réaction aux altérations fonctionnelles et morphologiques et non une réponse de nature néoplasique ou préneoplasique.

### **Ramipril et hydrochlorothiazide**

Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir carcinogène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

### **Hydrochlorothiazide**

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé une activité carcinogénique mitigée chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose supérieure d'hydrochlorothiazide a été associée à des adénomes hépatiques; chez le rat, des phéochromocytomes surrénaux ont été observés dans une étude, mais une seconde étude était négative. Les données actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires vis-à-vis l'effet carcinogénique de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagénique a été évalué dans une série de tests in vitro et in vivo. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus in vitro, toutes les études in vivo se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA in vitro ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. En résumé, même si aucun potentiel mutagénique pertinent n'a été relevé in vitro, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DU SOUTIEN**

<sup>Pr</sup>ALTACE<sup>MD</sup> HCT comprimés 10 mg/12,5 mg, 10 mg/25 mg, numéro de contrôle de la présentation 265837, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc., 6 janvier 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **pms-RAMIPRIL-HCTZ**

Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de pms-RAMIPRIL-HCTZ.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Femmes enceintes :** Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité ou même de mortalité fœtales et néonatales. Vous ne devez pas utiliser pms-RAMIPRIL-HCTZ si vous êtes enceinte. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez pms-RAMIPRIL-HCTZ, arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible

#### Pour quoi pms-RAMIPRIL-HCTZ est-il utilisé?

- pms-RAMIPRIL-HCTZ est utilisé chez les patients pour traiter l'hypertension essentielle (une tension artérielle élevée).

#### Comment pms-RAMIPRIL-HCTZ agit-il?

pms-RAMIPRIL-HCTZ contient une combinaison de 2 médicaments, le ramipril et l'hydrochlorothiazide :

Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui ouvre vos vaisseaux sanguins. Tandis que l'hydrochlorothiazide est un diurétique ou médicament qui « élimine l'eau » et qui aide à uriner. Les deux agissent ensemble pour abaisser la tension artérielle.

#### Quels sont les ingrédients dans pms-RAMIPRIL-HCTZ :

Ingrédients médicinaux : Le ramipril et l'hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux sont :

- **Comprimés de 10 mg/12.5 mg :** Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose et lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.
- **Comprimés de 10 mg/25 mg :** Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge.



**pms-RAMIPRIL-HCTZ est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés :

- 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

**Ne prenez pas pms-RAMIPRIL-HCTZ si :**

- vous êtes allergique au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout ingrédient non médicinal dans le pms-RAMIPRIL-HCTZ
- vous êtes allergique à tout inhibiteur ECA, autres diurétiques thiazides ou tout médicament dérivé des sulfonamides (sulfamides);
- vous avez un antécédent ou avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau);
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des 2);
- vous souffrez d'hypotension (basse pression);
- vous avez pris du ENTRESTO<sup>MD</sup> (sacubitril/valsartan) dans les dernières 36 heures ou vous prenez présentement du ENTRESTO<sup>MD</sup>;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez de troubles rénaux sévères;
- vous recevez un traitement d'hémodialyse ou d'hémofiltration avec des membranes à haut-flux (par ex. polyacrylonitrile). Ces traitements sont utilisés pour retirer certaines molécules de votre sang.
- vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang);
- vous souffrez de troubles hépatiques sévères;
- vous souffrez de déséquilibre électrolytique comme :
  - hypokaliémie (faible quantité de potassium dans votre sang),
  - hyponatrémie (faible quantité de sodium dans votre sang), ou
  - hyperkaliémie (importante quantité de potassium dans votre sang).
- vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskirène (comme RASILEZMD) qui est utilisé pour diminuer votre pression artérielle ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) qui est utilisé pour traiter votre pression artérielle élevée et vous présentez l'une des affections suivantes :
  - diabète
  - maladie rénale
  - taux de potassium élevés
  - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque;
- vous avez le diabète;
- vous souffrez d'une maladie hépatique;
- vous souffrez d'une maladie rénale;
- vous avez subi une greffe de rein;
- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous avez récemment reçu, ou prévoyez de recevoir, un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe;
- vous avez un antécédent ou un historique familiale de cancer;
- vous êtes à haut risque de développer un cancer de la peau. Vous pourriez être à haut risque si vous avez une peau de couleur claire, avez un antécédent ou un historique familiale, ou si vous prenez des immunosuppresseurs.
- vous planifiez d'avoir une chirurgie ou une anesthésie;
- vous avez un historique d'asthme bronchiale;
- vous avez un lupus érythémateux (une maladie auto-immune) ou la goutte (un type d'arthrite qui provoque des douleurs articulaires);
- vous êtes atteint(e) du phénomène de Raynaud (maladie causée par une mauvaise circulation du sang dans les extrémités comme les doigts et les orteils). La prise du médicament pourrait déclencher ou aggraver cette maladie.
- vous avez une sclérodermie (maladie qui peut causer l'épaississement, le durcissement ou le rétrécissement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes);
- vous souffrez de déshydratation ou d'un excès de vomissements, de diarrhée ou de transpiration;
- vous suivez un régime faible en sel;
- vous avez ou avez déjà expérimenté des troubles respiratoires ou pulmonaires (incluant de l'inflammation ou du liquide dans les poumons) dans le passé suivant la prise de médicament contenant de l'hydrochlorothiazide ou certains diurétiques (par ex., « pilules d'eau »). Si vous ressentez de l'essoufflement sévère ou de la difficulté à respirer après la prise de pms-RAMIPRIL-HCTZ, arrêter de prendre le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux.

**Autres mises en garde à connaître :**

pms-RAMIPRIL-HCTZ pourrait entraîner :

- **Risque de cancer de la peau:** pms-RAMIPRIL-HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traités avec pms-RAMIPRIL-HCTZ pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées. Pendant votre traitement avec pms-RAMIPRIL-HCTZ:



- Inspectez régulièrement votre peau pour tout changement suspect. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, le torse et le dos.
  - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme une bosse, une tache, une excroissance ou une croûte) pendant votre traitement.
- **Hypotension (pression artérielle basse)** : Le traitement avec pms-RAMIPRIL-HCTZ peut causer de l'hypotension. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre santé et ajuster la dose si nécessaire. Parlez-en avec professionnel de la santé, si vous ressentez augmentation inhabituelle de la transpiration, de la déshydratation, des vomissements ou de la diarrhée.
  - **Troubles sanguins** : Un traitement avec des inhibiteurs ECA, tel que le pms-RAMIPRIL-HCTZ peut causer :
    - agranulocytose (baisse des globules blancs)
    - neutropénie (baisse des globules blancs), ou
    - leucopénie (baisse des globules blancs).

Si vous expérimentez des signes de troubles sanguins incluant l'infection, informez-en à votre professionnel de la santé immédiatement.

- **Troubles rénaux**: Le traitement de pms-RAMIPRIL-HCTZ peut causer des troubles rénaux résultant à une diminution de la fréquence des urines, une azotémie progressive (un niveau de nitrogène élevé dans le sang), une insuffisance rénale ou même la mort. Votre professionnel de la santé surveillera attentivement vos reins avant et après votre traitement. Il pourrait décider de réduire ou arrêter votre traitement.
- **Œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau)** : Un traitement avec des inhibiteurs d'ECA, comme le pms-RAMIPRIL-HCTZ, peut causer un œdème de Quincke mais qui peut être fatal. Votre professionnel de la santé surveillera votre santé pour tout signes d'œdème de Quincke. Si vous remarquez une enflure sur votre corps ou avez de la difficulté à respirer ou avaler, arrêtez de prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ et parlez-en avec votre professionnel immédiatement.
- **Déséquilibre hydroélectrolytique**: L'hydrochlorothiazide dans le pms-RAMIPRIL-HCTZ peut causer un déséquilibre hydroélectrolytique tel que :
  - hypokaliémie (faible quantité de potassium dans votre sang),
  - hyponatrémie (faible quantité de sodium dans votre sang),
  - alcalose hypochlorémique (faible quantité de chlore dans votre sang),

- hyperuricémie (quantité d'acide urique dans le sang élevée),
- goutte aiguë (un type d'arthrite qui peut causer des douleurs articulaire).

Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous remarquer des signes ou symptômes reliés au déséquilibre hydroélectrolytique.

- **Photosensibilité:** Vous pourriez être sensible au soleil pendant la prise de pms-RAMIPRIL-HCTZ. L'exposition à la lumière du soleil doit être minimisée jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous ressentez une photosensibilité. Il pourrait décider d'arrêter votre traitement de pms-RAMIPRIL-HCTZ.
- **Troubles oculaires :** L'hydrochlorothiazide dans pms-RAMIPRIL-HCTZ peut causer des troubles visuels soudains :
  - **Effusion choroïdienne** (une quantité anormale de liquide qui s'accumule dans les yeux et qui peuvent causer un changement de vision),
  - **Myopie** (déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée), et
  - **Glaucome** (pression oculaire accrue, douleur oculaire. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut causer une perte de vision permanent).

Si vous expérimentez un changement de vision, arrêter de prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ et demandez sans attendre une assistance médicale. Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se développer en dedans de quelques heures et ceux jusqu'à des semaines après le début du traitement de pms-RAMIPRIL-HCTZ.

Voir le tableau d'**effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous pour plus d'information sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

**Conduite et utilisation de machines :** pms-RAMIPRIL-HCTZ peut diminuer votre pression artérielle en causant des vertiges, des étourdissements ou des évanouissements. Ces réactions peuvent survenir après l'administration de la première dose, et lors d'une augmentation de la dose. Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention spéciale, attendez de savoir comment vous réagissez à pms-RAMIPRIL-HCTZ.

**Suivi régulier et des tests de suivi :**

- Vous pourriez avoir des visites régulières de votre professionnel de la santé, avant, pendant et après le traitement. Ces tests peuvent être utilisé pour surveiller votre santé comme votre fonction rénale, votre fonction hépatique ainsi votre profil sanguin.
- pms-RAMIPRIL-HCTZ peut affecter votre niveau calcique dans le sang. Votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement de pms-RAMIPRIL-HCTZ avant d'entamer des analyses pour évaluer la fonction de votre glande parathyroïdienne.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris**

**les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-RAMIPRIL-HCTZ :**

- d'autres médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle élevée comme le méthildopa.
- des médicaments connus comme des diurétiques (un médicament qui « élimine l'eau ») comme un diurétique d'épargne potassique ou un diurétique économe de potassium (par ex. la spironolactone, le triamtèreène, ou l'amiloride).
- des médicaments qui peuvent augmenter le potassium dans votre sang comme des substituts de sels qui peuvent contenir du potassium, des suppléments de potassium, et des diurétiques d'épargne potassique (un type de médicament qui « élimine l'eau »).
- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme l'amphotéricine B.
- des médicaments utilisés pour traiter le cancer comme la cyclophosphamide et le méthotrexate.
- des médicaments utilisées pour abaisser le cholestérol comme les résines séquestrant les acides biliaires.
- des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie comme la carbamazépine et le topiramate.
- des médicaments utilisés pour traiter des maladies acido-peptiques comme la carbénoxolone.
- des médicaments connus comme des laxatifs qui sont utilisés pour ramollir les selles ou aider avec les selles.
- des médicaments utilisés pour aider à dormir comme les barbituriques.
- des médicaments utilisés pour réduire la douleur intense comme les narcotiques.
- des vitamines et des suppléments minéraux comme le calcium ou de vitamine D.
- des corticoïdes utilisés pour traiter les douleurs et enflures articulaires, ou pour d'autres problèmes médicaux.
- des médicaments utilisés pour traiter le syndrome de l'ouest comme l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).
- des médicaments utilisés pour diminuer les effets allergènes (désensibilisation).
- des médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques comme la digoxine.
- des médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques) comme l'insuline et les gliptines (par ex. sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) et les agents hypoglycémiques (utilisés pour diminuer le niveau de glucose dans le sang).
- des médicaments qui ralentissent ou accélèrent le mouvement intestinal comme l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- de l'or utilisé dans le traitement la polyarthrite rhumatoïde (enflure ou sensibilité des articulations).
- des médicaments utilisés pour traiter la goutte (un type d'arthrite qui cause des douleurs articulaires) comme l'allopurinol, le probénécide, l'uricosuriques, et les inhibiteurs de la xanthine-oxydase.
- des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots de sang comme l'héparine.

- des médicaments utilisés pour traiter la dépression bipolaire comme le lithium.
- des médicaments connus comme des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP). Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et les enflures. Des exemples en sont l'ibuprofène, le naxoprène, le célécoxib et l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- des médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique) comme les nitrates.
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) (par ex. citalopram, escitalopram et sertraline).
- des médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires comme le tubocurare.
- des médicaments connus comme des sympathomimétiques présents dans certains décongestionnants ou médicaments contre la toux ou le rhume.
- des inhibiteurs du mTOR utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté (p.ex. sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer. (par. ex. temsirolimus, évérolimus).
- de l'alcool.
- des quantités importantes de réglisses.

#### **Comment prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ :**

- pms-RAMIPRIL-HCTZ n'est pas recommandé comme thérapie initiale.
- Vous devez d'abord être stabilisé(e) pour les ingrédients médicinaux individuels (le ramipril et l'hydrochlorothiazide) de pms-RAMIPRIL-HCTZ. Si votre posologie correspond aux formes posologiques de pms-RAMIPRIL-HCTZ, votre médecin peut vous prescrire pms-RAMIPRIL-HCTZ à prendre une fois par jour (au lieu de prendre chaque ingrédient médicinal en tant que pilule distincte).
- Votre professionnel de la santé décidera si votre dose et durée de traitement de pms-RAMIPRIL-HCTZ. Il est possible de que votre professionnel de la santé commence votre traitement avec une faible dose et ajuster doucement votre dose au besoin. Prenez pms-RAMIPRIL-HCTZ exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé.
- On peut prendre pms-RAMIPRIL-HCTZ avec ou sans nourriture. Avalez le comprimé entier avec une quantité suffisante d'eau (environ ½ verre). Vous ne devez pas croquer ni écraser les comprimés. Si pms-RAMIPRIL-HCTZ occasionne des troubles gastriques, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.
- En général, il est recommandé de prendre la dose quotidienne le matin. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.
- Votre professionnel de la santé effectuera un suivi pendant toute la durée du traitement et peut interrompre, réduire ou arrêter votre dose.

#### **Dose habituelle :**

La dose habituelle quotidienne est un comprimé de pms-RAMIPRIL-HCTZ de 2,5 mg/12,5 mg. La dose quotidienne maximale de pms-RAMIPRIL-HCTZ est de 10 mg/50 mg.

## Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-RAMIPRIL-HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée :

Si vous avez omis une dose, prenez-la aussitôt que vous vous êtes rappelé. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne prenez pas de double dose.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-RAMIPRIL-HCTZ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-RAMIPRIL-HCTZ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables possibles incluent :

- difficulté à maintenir votre équilibre en position debout
- difficulté à maintenir votre équilibre en position debout
- toux
- douleur abdominale
- constipation
- rougeur au visage
- congestion du nez ou des sinus
- bronchite (inflammation de la membrane qui tapisse vos poumons)
- enflure des ganglions lymphatiques
- ulcères buccaux
- douleurs à la langue
- troubles de l'attention
- difficulté à dormir
- difficultés d'ordre sexuel
- impuissance
- baisse de la libido
- grossissement des seins chez l'homme
- altérations de la vision, de l'ouïe, du goût ou de l'odorat
- perte des cheveux
- douleurs au dos
- altérations visuelles (conjonctivite, sécrétions lacrimales réduites, vision jaune)
- inflammation ou gonflement des glandes salivaires
- phénomène de Raynaud (diminution de la circulation sanguine)
- 

**Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension</b> (basse tension artérielle) : étourdissement, évanouissement, une sensation de tête légère (peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout), vision trouble, nausée, vomissements, ou de la fatigue	✓		
<b>Diminution ou augmentation de la concentration de potassium dans le sang :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, sensation générale de malaise, spasmes musculaires, crampes, constipation, sentiments que son cœur « fait un bond » ou des palpitations, fatigue, picotements ou engourdissements		✓	
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome:</b> bosse ou tache rougeâtre sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines; les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		✓	
<b>Névralgie</b> (douleur qui suit un nerf) : douleur vive et soudaine dans la distribution d'un nerf		✓	
<b>PEU FREQUENT</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, effet oculaire, démangeaisons, fièvre, sifflements, baisse de la pression artérielle ou se sentir malade et vomir			✓
<b>Tachycardie</b> (palpitation, battement de cœur rapide)			✓
<b>Infarctus du myocarde (crise cardiaque)</b> : une oppression ou une douleur entre l'épaule et l'omoplate, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, une sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, se sentir étourdi, palpitations, ou battements du cœur irréguliers			✓
<b>Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillots dans le cerveau)</b> : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement dans le visage, le bras ou la jambe, particulièrement sur le côté du corps, maux de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissements, vomissements, troubles de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
compréhension, ou difficulté à marcher ou perte d'équilibre.			
<b>Œdème de Quincke intestinal</b> (enflure des tissus sous la peau) : douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), difficulté à respirer, enflure du visage, des mains et des pieds, des parties génitales, de la langue, de la gorge, enflure du tube digestif causant de la diarrhée, de la nausée ou des vomissements			✓
<b>Changement de l'humeur :</b> dépression (une mauvaise humeur qui ne veut pas partir), nervosité, difficulté à dormir ou trop dormir, ou de la confusion			✓
<b>Bronchospasme</b> (un rétrécissement anormal des bronches) : difficulté à respirer, sifflements ou toux			✓
<b>Troubles rénaux :</b> miction réduite ou augmentée, nausée, vomissements, enflures des extrémités, fatigue, fièvre, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, sang dans l'urine, éruptions cutanées, prise de poids (rétention d'eau), perte d'appétit, résultats de test sanguins anormaux, changements de l'état mental (sommolence, confusion et coma)		✓	
<b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau ou des		✓	



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
yeux (jaunisse), urine foncée, douleurs abdominales ou enflures, nausée, vomissements, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle			
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : miction fréquente, soif et faim, peau sèche, maux de tête, vision trouble ou fatigue	✓		
<b>Déséquilibre des électrolytes</b> : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Diminution des plaquettes</b> : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
<b>Diminution des globules blancs</b> : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
<b>TRES RARE</b>			
<b>Nécrolyse épidermique toxique (NET)</b> (desquamation sévère de la peau) : rougeur, cloques et/ou desquamation de grandes parties de la peau			✓
<b>Détresse respiratoire aiguë</b> : essoufflement, fièvre, faiblesse et confusion			✓
<b>FREQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Troubles oculaires</b> : • <b>Myopie</b> : déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glaucome</b> : pression oculaire accrue, douleur oculaire</li> <li>• <b>Effusion choroïdale</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleurs dans les yeux ou vision trouble</li> </ul>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges dans le sang): fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement, battements de cœur irréguliers, teint pâle		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale durable, qui s'aggrave lorsque vous vous étendez, nausée, vomissements, fièvre, battements de cœur rapide ou sensibilité lorsque vous touchez votre ventre		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

**REMARQUE :** Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

**Entreposage :**

Conservez pms-RAMIPRIL-HCTZ entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de pms-RAMIPRIL-HCTZ :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant le : 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par :

**Pharmascience inc.**

Montréal, Québec

H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Dernière révision :

\*Rasilez est la marque déposée de Novartis AG et non la marque déposée de PMS. Novartis n'est ni affilié ni apporte son soutien aux produit PMS.

Toute mention de marques de commerce et des marques protégés par des droits d'auteur est la propriété exclusive du propriétaire.