Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAZKO 5 mg/5 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de félodipine et 5 mg de ramipril.

Excipients à effet notoire:
Chaque comprimé contient 51,5 mg de lactose anhydre.
Chaque comprimé contient 5,00 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés de TAZKO 5 mg/5 mg sont ronds (avec un diamètre d'environ 9 mm), de couleur rouge-brun, biconvexes et gravés $\frac{H}{OE}$ sur une face et 5 sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.
TAZKO 5 mg/5 mg en association à dose fixe est indiqué chez les patients dont la pression sanguine n'est pas suffisamment contrôlée par la félodipine ou le ramipril seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Utilisation chez les adultes y compris les personnes plus âgées :
Un comprimé de TAZKO 5 mg/5 mg en une seule prise journalière. La dose maximale est d'un comprimé TAZKO 5 mg/5 mg.

Populations particulières
Utilisation chez des patients avec une fonction hépatique altérée :
Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Utilisation chez des patients avec une fonction rénale altérée ou chez des patients déjà sous traitement diurétique :
Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Une titration individuelle des composants peut être recommandée et une substitution immédiate de la monothérapie vers la combinaison fixe peut être considérée si cela est cliniquement opportun.

Population pédiatrique :
L'utilisation de TAZKO chez des enfants n'est pas recommandée, en raison du manque de données.

Mode d'administration

Les comprimés de TAZKO doivent être avalés en entier avec une quantité suffisante de liquide.
Les comprimés ne peuvent pas être divisés, ni écrasés, ni mâchés.

Les comprimés peuvent être administrés sans nourriture ou après un repas léger pauvre en matières grasses ou en hydrates de carbone.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la félodipine (ou d'autres dihydropyridines), au ramipril, à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- antécédent d'angio-oedème.
- utilisation concomitante avec le sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- conditions hémodynamiques instables : choc cardio-vasculaire, insuffisance cardiaque non traitée, infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine instable, A.V.C.
- obstruction valvulaire cardiaque significative sur le plan hémodynamique.
- obstruction dynamique à l'éjection
- bloc auriculo-ventriculaire de type II ou III.
- altération sévère de la fonction hépatique.
- altération grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20ml/min) et en cas de dialyse.
- grossesse.
- allaitement.
- l'association de TAZKO à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Angio-oedème*

Si de l'angio-œdème apparaît au cours d'un traitement par IEC, il faut immédiatement arrêter le traitement. L'angio-oedème peut se manifester au niveau de la langue, de la glotte, ou du larynx (p.ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) et peut requérir dans ces cas un traitement en urgence.

De l'angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue de la glotte ou du larynx a été rapporté chez des patients traités aux IEC. Un traitement en urgence devra être donné et comprendra entre autres, une injection sous-cutanée immédiate de solution d'adrénaline 1‰ (0,3 à 0,5 ml) ou une injection intraveineuse lente d'adrénaline 1 mg/ml, (il faut observer les consignes de dilution), avec un contrôle de l'électrocardiogramme et de la pression sanguine. Le patient sera hospitalisé et mis en observation pendant au moins 12 à 24 h. et il ne pourra quitter l'hôpital qu'après complète disparition des symptômes.

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient des douleurs abdominaux (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas il n'y avait pas d'antécédents d'angio-œdème facial et les taux de C_1-estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par des procédures incluant un CT-scan abdominal ou un examen par ultrasons, ou lors de la chirurgie et les symptômes disparaissaient après l'arrêt de l'administration du IEC.
L'angio-œdème intestinal devrait être repris dans le diagnostic différentiel chez les patients sous traitement avec IEC et présentant des maux de ventre.

Des patients de la race noire traités par IEC sont plus susceptibles de développer de l'angio-œdème comparé à d'autres patients.

Ce risque d'angio-œdème peut augmenter chez les patients qui prennent des médicaments concomitants pouvant provoquer un agio-œdème tels que des inhibiteurs de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (p. ex. temsirolimus, éverolimus, sirolimus), la vildagliptine ou des inhibiteurs de la néprilysine (NEP) (comme le racécadotril) . L'utilisation concomitante de ramipril avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée car ceci augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

- *Fonction rénale*

La fonction rénale sera surveillée particulièrement dans les premières semaines du traitement par IECA. La prudence s'impose chez les patients dont le système rénine angiotensine est activé.
Patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 20 - 60 ml/min.) et patients déjà traités par des diurétiques : Il faut se référer aux posologies utilisées dans les monothérapies respectives.

- *Surveillance des électrolytes : hyperkaliémie*

Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par des IEC, y compris le ramipril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent ceux avec insuffisance rénale, âge élevé (>70 ans), diabète sucré non-contrôlé, ou ceux qui reçoivent un traitement de sels de potassium, de diurétiques de rétention de potassium ou d'autres substances actives provoquant des augmentations des taux sériques de potassium (p.e. héparine, triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, tacrolimus, ciclosporine ; ou des conditions comme déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique. Si l'utilisation concomitante de ces produits susmentionnés est jugée appropriée, un contrôle régulier du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

- *Surveillance des électrolytes : hyponatrémie*

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et une hyponatrémie subséquente ont été observés chez certains patients traités par le ramipril. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les personnes plus âgées et chez d'autres patients à risque d'hyponatrémie.

- *Protéinurie*

De la protéinurie peut apparaître en particulier chez des patients à fonction rénale détériorée ou en cas de doses relativement élevées d'IEC.

- *Hypertension rénovasculaire et sténose artérielle rénale*

On observe une augmentation du risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale quand on traite par IEC des patients atteints d'hypertension rénovasculaire et de sténose artérielle rénale bilatérale préexistante ou de sténose de l'artère d'un rein unique.
Une perte de la fonction rénale peut se produire avec seulement des variations mineures de la créatinine sérique, même chez des patients souffrant de sténose artérielle rénale unilatérale.
On ne dispose pas d'expérience clinique en ce qui concerne l'administration de TAZKO à des patients qui ont récemment subi une transplantation rénale.

- *Insuffisance hépatique*

Rarement les IEC ont été associés à un syndrome qui se caractérise initialement par un ictère cholestatique progressant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) létale. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. Des patients sous IEC qui développent un ictère ou une augmentation importante d'enzymes hépatiques doivent arrêter la prise d'IEC et recevoir un suivi médical adéquat.
Patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée : Il faut se référer aux posologies utilisées dans les monothérapies respectives.

- *Chirurgie/anesthésie*

De l'hypotension peut se manifester chez des patients qui subissent une chirurgie majeure ou en cas de traitement aux anesthésiques connus pour diminuer la pression sanguine. En cas d'hypotension, celle-ci peut être corrigée par expansion de volume.

- *Sténose aortique / cardiomyopathie hypertrophique*

Les IECA doivent être utilisés avec prudence en cas d'obstacle hémodynamiquement significatif à l'entrée ou à la sortie du flux sanguin au niveau du ventricule gauche (par exemple sténose de la valvule aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive). La phase initiale du traitement nécessite une surveillance médicale spéciale.

- *Hypotension symptomatique*

Chez quelques patients on observe de l'hypotension symptomatique après la prise de la première dose, principalement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (accompagnée ou non d'insuffisance rénale) traités avec des doses élevées de diurétiques de l'anse, en cas d'hyponatrémie ou de diminution de la fonction rénale.
Par conséquent, chez ce type de patients, on ne prescrira TAZKO qu'après une étude minutieuse du cas et après avoir soigneusement établi la posologie des principes actifs pris individuellement. TAZKO ne sera prescrit que chez les patients dont le système circulatoire est stable (voir rubrique 4.3).
Chez les patients hypertendus sans insuffisance cardiaque et rénale, de l'hypotension peut se produire particulièrement en cas de réduction du volume sanguin due à des diurétiques, un régime pauvre en sel, des diarrhées ou des vomissements.

Les patients particulièrement exposés à une diminution indésirable et prononcée de la pression sanguine (p.ex. en cas d'insuffisance coronaire ou cérébrovasculaire) devraient être traités par le ramipril et la félodipine en combinaison libre. Si on obtient un contrôle satisfaisant et stable de la pression sanguine avec les mêmes dosages de ramipril et de félodipine que ceux du TAZKO, on pourra alors passer à cette combinaison.
Dans certains cas, la félodipine peut provoquer de l'hypotension avec tachycardie susceptible d'aggraver l'angine de poitrine.

- *Neutropénie / agranulocytose*

TAZKO 5 mg/5 mg peut provoquer de l'agranulocytose et de la neutropénie. Ces effets indésirables se sont également manifestés avec d'autres IEC, rarement dans des cas non compliqués mais plus souvent chez des patients avec un certain degré d'insuffisance rénale surtout si elle est associée à une maladie vasculaire du collagène (p.ex. lupus érythémateux systémique, sclérodermie) et en cas de traitements par immunosuppresseurs. Un contrôle du nombre de globules blancs sera envisagé chez les patients atteints de maladie vasculaire du collagène, particulièrement si la maladie est associée à de l'insuffisance rénale.
La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt des IEC. Si des symptômes tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques et/ou inflammation de la gorge apparaissent au cours du traitement par TAZKO, le médecin traitant doit être consulté et les globules blancs doivent être contrôlés immédiatement.

- *Toux*

Pendant un traitement aux IEC une toux sèche peut se manifester. Celle-ci disparaît après arrêt du traitement.

- *Traitement concomitant d'IEC et d'antidiabétiques*

Un traitement concomitant d'IEC et d'antidiabétiques (insuline et antidiabétiques oraux) peut augmenter l'effet hypoglycémiant avec risque d'hypoglycémie. Cet effet peut être particulièrement prononcé en début de traitement et chez les insuffisants rénaux.
La félodipine est métabolisée par le CYP3A4. Par conséquent la combinaison avec des médicaments qui inhibent ou potentialisent fortement le CYP3A4 doit être évitée. Pour la même raison, la prise concomitante de jus de pamplemousse doit être évitée (voir rubrique 4.5).

- *Lithium*

La combinaison du lithium aux IEC n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

- *Aphérèse-LDL*

La prise concomitante d'IEC et de traitements extracorporels menant à un contact du sang avec des surfaces à charges négatives doit être évitée en raison du risque de réactions anaphylactoïdes sévères. Ces traitements extracorporels incluent la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à flux élevé (ex. polyacrylonitrile) et aphérèse LDL au sulphate de dextran.

- *Thérapie de désensibilisation*

Comme pour d'autres IEC, il y a une augmentation de la probabilité et de la gravité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux venins d'insectes (ex. abeille, guêpe).

- *Grossesse*

Il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

- *Différences ethniques*

Comme pour d'autres IEC l'action hypotensive du ramipril est apparemment moins prononcée chez les patients de la race noire que chez les autres patients. Ce phénomène est probablement lié à une prévalence plus élevée d'états de rénine basse chez les patients hypertensifs de la race noire.

- *Enfants, patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/minute et patients sous dialyse*

Aucune expérience clinique n'est disponible dans ce groupe de patients. On ne leur prescrira donc pas de TAZKO.

- *Hypertrophie gingivale*

Une faible hypertrophie des gencives associée à une gingivite/parodontite prononcée a été signalée chez des patients prenant de la félodipine. Cette

hypertrophie peut être évitée ou renversée grâce à une hygiène dentaire rigoureuse.

- *Lactose*

Ce produit contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

- *Hydroxystéarate de macrogolglycérol*

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée). Peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

- *Teneur en sodium*

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

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

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

Associations contre-indiquées :
L'utilisation concomitante d'IEC avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée car ceci augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Un traitement par ramipril ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de Tazko.

Associations non recommandées :
La félodipine est un substrat du CYP3A4. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 auront une grande influence sur les concentrations plasmatiques de félodipine.

Les médicaments augmentant le métabolisme de la félodipine par induction du cytochrome P450 3A4 sont, entre autres, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la rifampicine ainsi que le millepertuis *(Hypericum perforatum)*. L'administration concomitante de la félodipine et la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital induit une diminution de l'AUC de 93% et du C_{max} de 82%. Un effet similaire doit être attendu avec le millepertuis. L'association avec des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée.

Des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 sont, entre autres, les antimycosiques azolés, les antibiotiques macrolides, la télithromycine et les inhibiteurs de la protéase HIV. Durant l'administration concomitante de félodipine et d'itraconazole, le C_{max} augmente de 8 fois et l'AUC de 6 fois. Durant l'administration concomitante de félodipine et d'érythromycine, le C_{max} et l'AUC augmentent d'environ 2,5 fois. L'association de la félodipine avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 doit être évitée.

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante de la félodipine et du jus de pamplemousse augmente environ 2 fois le C_{max} et l'AUC de la félodipine. L'association doit être évitée.

La prudence s'impose en cas d'usage concomitant avec :

- *Le lithium*

Les IECA peuvent diminuer l'excrétion du lithium ce qui conduit à une toxicité lithique. Il faudra donc surveiller les taux de lithium.

- *Les agents antihypertenseurs et autres substances susceptibles de diminuer la pression sanguine* (par exemple nitrates, antipsychotiques, narcotiques, anesthésiques).

On s'attendra à une potentialisation de l'effet antihypertenseur de TAZKO.

- *L'allopurinol, les agents immunosuppresseurs, les corticostéroïdes, la procaïnamide, les cytostatiques et autres substances susceptibles d'altérer la formule sanguine*

Le risque de réactions hématologiques augmente.

- *Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

On prévoit une diminution de l'effet du ramipril. L'usage concomitant d'un traitement par IEC et ce groupe de médicaments peut en outre augmenter le risque d'une détérioration de la fonction rénale et d'une augmentation des taux sériques potassiques.

- *Les sympathomimétiques vasopresseurs*

Ils peuvent réduire l'effet anti-hypertenseur de TAZKO. Il faudra donc particulièrement surveiller la pression sanguine.

- *Triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)*

Une incidence accrue de l'hyperkaliémie a été observée chez des patients sous inhibiteur de l'ECA et triméthoprime et sous forme d'association fixe avec du sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

- *Inhibiteurs de mTOR ou vildagliptine*

Un risque accru d'œdème de Quincke est possible chez les patients qui prennent des médicaments concomitants tels que des inhibiteurs de mTOR (p. ex. temsirolimus, éverolimus, sirolimus) ou la vildagliptine. L'initiation du traitement devrait être faire avec prudence (voir la section 4.4).

- *Inhibiteurs de la néprilysine (NEP)*

Un risque accru d'angio-oedème a été rapportée en cas de prise concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des inhibiteurs de NEP (comme le racécadotril) (voir rubrique 4.4).

- *Sacubitril/valsartan*

L'utilisation concomitante d'IEC avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée car ceci augmente le risque d'angio-œdème.

- *Les insulines, la metformine, les sulfonyl-urées*

Un traitement concomitant avec des IEC et des antidiabétiques peut provoquer un effet hypoglycémiant prononcé avec risque d'hypoglycémie. Cet effet est surtout prononcé au début du traitement.

- *La théophylline*

Une administration concomitante de la félodipine et la théophylline par voie orale réduit l'absorption de la théophylline de 20% environ. Cette interaction est probablement d'une importance clinique mineure.

- *Le tacrolimus*

La félodipine peut augmenter la concentration du tacrolimus. En cas d'usage simultané la concentration sérique du tacrolimus doit être suivie et, si nécessaire, la dose de tacrolimus est adaptée.

- *Médications provoquant une hyperkaliémie*

Sels de potassium, héparine, diurétiques de rétention de potassium et d'autres substances actives qui provoquent une hyperkaliémie (p.e. triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, tacrolimus, ciclosporine). Une hyperkaliémie peut se produire, une surveillance étroite du potassium sérique est requise (voir rubrique 4.4).

- *Le sel*

Une augmentation de la consommation en sel peut atténuer l'effet antihypertenseur de TAZKO.

- *L'alcool*

On observe une augmentation de la vasodilatation. L'effet antihypertenseur de TAZKO peut augmenter.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
TAZKO 5 mg/5 mg est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).
Les antagonistes du calcium peuvent inhiber les contractions de l'utérus pendant le travail. On ne sait pas avec certitude si le travail de l'accouchement est prolongé dans le cas d'une grossesse à terme.
Le risque d'hypoxie fœtale peut apparaître si la mère est hypotendue et si la perfusion de l'utérus est réduite en raison de la redistribution du flux sanguin par vasodilatation périphérique. En expérimentation animale, les antagonistes du calcium ont provoqué des effets embryotoxiques et/ou tératogéniques particulièrement au niveau de malformations du squelette distal chez plusieurs espèces.
Chez l'homme, on n'a pas réalisé d'études appropriées et bien contrôlées avec le ramipril. Les IECA traversent le placenta et peuvent provoquer de la morbidité et de la mortalité fœtales et néonatales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAII) au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entrainer une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3).
En cas d'exposition aux IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par un IEC doivent être surveillés sur le plan d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement
Chez l'animal, le ramipril est excrété dans le lait. On ne sait pas si le ramipril est excrété dans le lait humain. La félodipine passe dans le lait humain. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par TAZKO (voir rubrique 4.3).

Fertilité
On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité des patients, homme ou femme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets indésirables (par exemple : certains symptômes accompagnant une diminution de la pression sanguine tels que des vertiges) peuvent altérer les pouvoirs de concentration et de réaction, ce qui peut constituer un risque dans des circonstances où ces capacités sont primordiales (par ex. : quand on conduit une voiture ou quand on utilise des machines).

4.8 Effets indésirables

Les fréquences utilisées dans les tableaux de cette rubrique sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10000, < 1/1000) et très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants sont susceptibles d'apparaître au cours d'un traitement par la *félodipine* :

Fréquence/ Système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Affections du système immunitaire					Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperglycémie
Affections psychiatriques				Impuissance/ troubles sexuels	
Affections du système nerveux		Mal de tête	Vertiges, paresthésie	Syncope	
Affections cardiaques			Tachycardie, palpitations		
Affections vasculaires		Flush,	Hypotension		Vasculite leucocytoclastique
Affections gastro-intestinales			Nausées, douleurs abdominales	Vomissements	Hyperplasie gingivale, gingivite
Affections hépato-biliaires					Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			Rash, prurit	Urticaire	Réactions de photosensibilité, angio-oedème
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				Arthralgie, myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires					Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	oedème périphérique		Fatigue		Fièvre

Les effets indésirables suivants sont susceptibles d'apparaître au cours d'un traitement par le *ramipril* :

Fréquence/ Système d'organe	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Troubles du sang et du système lymphatique		Eosinophilie	Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire					Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Elévation de la kaliémie	Anorexie, perte d'appétit			Baisse de la natrémie
Troubles psychiatriques		Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence	Etat confus		Trouble de l'attention
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Vertiges, paresthésies, agueusie, dysgueusie	Tremblements, trouble de l'équilibre		Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie
Troubles ophtalmologiques		Troubles visuels, y compris vision trouble	Conjonctivite		
Troubles auriculaires et labyrinthiques			Troubles de l'audition, acouphènes		
Troubles cardiaques		Ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques			
Troubles vasculaires	Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope	Bouffées vasomotrices	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite		Syndrome de Raynaud

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux irritative non-productive bronchite, sinusite, dyspnée	Bronchospasme y compris asthme aggravé, congestion nasale			
Troubles gastro-intestinaux	Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements	Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angiœdème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale	Glossite		Stomatite aphteuse
Troubles hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée	Ictère cholestatique, lésions hépato-cellulaires		Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, en particulier maculo-papulaire	Angiœdème ; très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angiœdème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose	Dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse	Réaction de photo-sensibilité	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichenoïde, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires, myalgie	Arthralgie			
Affections endocriniennes					syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles rénaux et urinaires		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie			
Troubles du système reproductif et des seins		Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido			Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, fatigue	Pyrexie	Asthénie		

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes :
Un surdosage peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension prononcée, bradycardie, choc, perturbations des électrolytes et insuffisance rénale.

Traitement :
On pratiquera une détoxication primaire par exemple par lavage gastrique, administration d'adsorbants et/ou de sulfate sodique (si possible pendant les 30 premières minutes).
En cas d'hypotension, une administration de sympathomimétique alpha1-adrénergique et d'angiotensine II doit être envisagée, en plus d'une correction de volume et d'une substitution saline.
La bradycardie et les réactions vagales extensives seront traitées par l'atropine.

On ne dispose d'aucune expérience sur l'efficacité de la diurèse forcée, de la modification du pH urinaire, de l'hémofiltration ou de la dialyse pour accélérer l'élimination du ramipril et du ramiprilate.
Si on envisage malgré tout de procéder à une dialyse ou à une hémofiltration, il faut se référer à la rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi".

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments antihypertenseurs, code ATC : C09B B05.

L'antagoniste du calcium - la félodipine - et l'IEC - le ramipril - réduisent tous deux la pression sanguine par dilatation des vaisseaux sanguins périphériques.
L'antagoniste du calcium dilate les lits artériels tandis que l'IEC dilate à la fois les lits artériels et veineux. La vasodilatation et par conséquent la réduction de la pression sanguine peuvent conduire à une activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine. L'inhibition de l'IEC aboutit à une diminution de l'angiotensine II dans le plasma.
L'installation de l'effet antihypertenseur par une seule dose de TAZKO 5 mg/5 mg s'effectue en 1 à 2 h. L'effet antihypertenseur maximal est obtenu dans un délai de 2 à 4 semaines et se maintient au cours du traitement à long terme. La réduction de la pression sanguine persiste dans l'intervalle de 24 h entre 2 doses.
Les données relatives à la morbidité et à la mortalité ne sont pas disponibles.

La félodipine est un antagoniste du calcium vasculaire sélectif, il diminue la pression sanguine artérielle par diminution de la résistance vasculaire périphérique par une action relaxante directe sur les muscles lisses vasculaires.
Grace à sa sélectivité pour les muscles lisses au niveau des artérioles, la félodipine, aux doses thérapeutiques, n'a pas d'effet direct sur la contractibilité ou la conduction cardiaques. La félodipine diminue la résistance vasculaire rénale. Le taux de filtration glomérulaire normal n'est pas influencé.
Chez les insuffisants rénaux, le taux de filtration glomérulaire peut augmenter. La félodipine jouit d'un léger effet natriurétique/diurétique, on ne doit pas s'attendre à une rétention de fluide.

Le ramipril est une pro-drogue qui s'hydrolyse en ramiprilate, métabolite actif, un puissant IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversation de l'angiotensine) de longue durée d'action.
Dans le plasma et les tissus, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) catalyse la conversion de l'angiotensine I en composé vasoconstricteur l'angiotensine II et catalyse également la décomposition de la bradykinine, substance vasodilatatrice. La vasodilatation induite par les IECA réduit la pression sanguine en pré- et post-charge. Etant donné que l'angiotensine II stimule également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate réduit la sécrétion d'aldostérone.
Le ramipril réduit la résistance artérielle périphérique sans modification majeure du flux plasmatique rénal ou du taux de filtration glomérulaire.
Chez les patients hypertendus, le ramipril conduit à une réduction de la pression sanguine en position debout et couchée sans augmentation compensatoire du débit cardiaque.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales des substances actives :

félodipine sous formulation à libération prolongée
La biodisponibilité est de 15% environ, elle n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture. Le pic de concentration plasmatique est atteint après 3 à 5 h. La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99%. Le volume de distribution à l'équilibre est de 10 l/kg. La demi-vie de la félodipine dans la phase d'élimination est de 25 h environ et l'équilibre est atteint après 5 jours. Il n'y a pas de risque d'accumulation pendant des traitements à long terme. La clairance moyenne est de 1 200 ml/mn. Une clairance réduite chez les personnes plus âgées conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées en félodipine. L'âge n'explique cependant que partiellement les variations interindividuelles au niveau des concentrations plasmatiques. La félodipine est métabolisée au niveau du foie, tous les métabolites connus sont dépourvus de propriétés vasodilatatrices. Environ 70% de la dose donnée sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine et on en retrouve 10% dans les fèces. Moins de 0,5% de la dose sont excrétés, inchangés dans l'urine. Une altération de la fonction rénale n'influence pas la concentration plasmatique de la félodipine.

Ramipril
Les paramètres pharmacocinétiques du ramiprilate sont calculés après administration intraveineuse du ramipril. Le ramipril est métabolisé au niveau du foie et, à part le ramiprilate métabolite actif, les autres métabolites identifiés sont pharmacologiquement inactifs. La formation de ramiprilate actif peut être diminuée en cas d'altération de la fonction hépatique. L'excrétion des métabolites s'effectue principalement par voie rénale. La biodisponibilité du ramiprilate est de 28% environ après administration orale de ramipril. Après administration intraveineuse de 2,5 mg de ramipril, on constate qu'environ 53% de la dose sont convertis en ramiprilate. La concentration plasmatique maximale en ramiprilate est atteinte après 2 à 4 h. L'absorption et la biodisponibilité ne sont pas influencées par la prise concomitante de nourriture. La liaison aux protéines plasmatiques est de 55% environ pour le ramiprilate. Le volume de distribution est évalué à approximativement 500 litres. La demi-vie réelle après administrations quotidiennes répétées de 5 à 10 mg est de 13 à 17 h. L'équilibre est atteint après approximativement 4 jours. La clairance rénale est de 70 - 100 ml/min. et la clairance totale atteint les 380 ml/min. environ. Une altération de la fonction rénale retarde l'élimination du ramiprilate et en réduit l'excrétion urinaire.

Caractéristiques du produit combiné :

Dans le TAZKO 5 mg/5 mg, les profils pharmacocinétiques du ramipril, du ramiprilate et de la félodipine sont essentiellement inchangés, par comparaison avec les comprimés de félodipine comme seul principe actif à libération prolongée et les comprimés de ramipril comme seul principe actif. La félodipine n'influence pas l'inhibition de l'ECA induite par le ramiprilate. Les comprimés à combinaison fixe sont donc considérés comme bioéquivalents à la combinaison libre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité par doses répétées effectuées avec cette combinaison chez les rats et les singes n'ont pas mis en évidence d'effet synergique.
Les données non-cliniques de la félodipine et du ramipril ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur base des études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel carcinogénique.

Toxicité sur la fonction reproductive :

Félodipine
Chez le rat, au cours d'études relatives à la fertilité et au taux de reproduction, on a constaté une prolongation de la parturition résultant de difficulté dans la phase de travail, d'une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale. Dans des tests de toxicité sur la fonction reproductive, on a observé chez les lapins une augmentation réversible des glandes mammaires des parents et des anomalies digitales chez le fœtus, ces effets sont liés à la dose.

Ramipril
Des études chez les rats, les lapins et les singes n'ont révélé aucune propriété tératogénique. Des doses quotidiennes données à des rats pendant la grossesse et la lactation ont provoqué une dilatation irréversible du pelvis rénal dans la descendance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Hyprolose
Hypromellose
Oxydes de fer (E172)
Lactose anhydre
Macrogol 6000
Hydroxystéarate de macrogolglycérol
Amidon de maïs
Paraffine
Gallate de propyle
Aluminiosilicate de sodium
Stéarylfumarate de sodium
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Pas d'application

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PVDC : 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Belgique
Tél. : 02/710 54 00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :BE195921
LU : 2008039279 – 0951978 (10 cpr) – 0951981 (14 cpr) – 0951995 (15 cpr) – 0952006 (21 cpr) – 0446595 (28 cpr) – 0952023 (30 cpr) – 0952037 (50 cpr) – 0444427 (98 cpr) – 0952041 (100 cpr)

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

Date de première autorisation : 19/09/1997
Date de dernier renouvellement : 19/09/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2024