Tritace

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRITACE 2,5 mg comprimés
TRITACE 5 mg comprimés
TRITACE 10 mg comprimés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TRITACE 2,5 mg comprimés : chaque comprimé contient 2,5 mg de ramipril.
TRITACE 5 mg comprimés : chaque comprimé contient 5 mg de ramipril.
TRITACE 10 mg comprimés : chaque comprimé contient 10 mg de ramipril.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

TRITACE 2,5 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur jaunâtre à jaune avec des dimensions de 8 x 4 mm avec une barre de cassure, avec un « 2.5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face et avec « HMR » et un « 2.5 » gravés sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

TRITACE 5 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur rouge pâle avec des dimensions de 8 x 4 mm avec une barre de cassure, avec un « 5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face et avec « HMP » et un « 5 » gravés sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

TRITACE 10 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur blanche à presque blanche avec des dimensions de 7 x 4,5 mm avec une barre de cassure et avec « HMO/HMO » gravé sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension.

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

  - une maladie cardiovasculaire athérothrombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou
  - diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1).

- Traitement de la néphropathie

  - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie
  - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1),
  - Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie ≥ 3 g/jour (voir rubrique 5.1).

- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

- Prévention secondaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde: réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre TRITACE chaque jour au même moment de la journée.
TRITACE peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2).
TRITACE doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé.

Adultes

Patients traités par diurétique
Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par TRITACE ; ceci en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.
Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par TRITACE (voir rubrique 4.4).
Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par TRITACE sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La dose de TRITACE sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible.

Hypertension

La dose sera individualisée selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle tensionnel.
TRITACE peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Dose initiale
TRITACE sera débuté graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour.
Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé pourraient présenter une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

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

Prévention cardiovasculaire

Dose initiale
La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de TRITACE une fois par jour.

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

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

Traitement de la néphropathie

Chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie :

Dose initiale :
La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de TRITACE une fois par jour.

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

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

Dose initiale :
La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de TRITACE une fois par jour.

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

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

Dose initiale :
La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de TRITACE une fois par jour.

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

Insuffisance cardiaque symptomatique

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

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

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

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

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

Titration et dose d'entretien
La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour.
La dose d'entretien sera répartie en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible.
Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débuter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose.

Populations particulières

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

- en cas de clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 10 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 5 mg ;
- en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ;
- chez les patients hémodialysés hypertendus : le ramipril est faiblement dialysable ; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ; le médicament sera administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)
Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par TRITACE sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de TRITACE.

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles pour TRITACE sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1, 5.2 & 5.3 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) .
- Antécédents d'angiœdème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angiœdème avec les IEC ou les ARA-2).

- Utilisation concomitante avec le sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5)
- Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6)
- Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement.

- L'association de Tritace à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète 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

Populations particulières

- *Grossesse :* un traitement avec des IEC tels que le ramipril ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doit pas être commencé durant la grossesse. A moins qu'une thérapie continue avec des IEC/ARA-II soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent être orientées vers des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation durant la grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, tout traitement avec des IEC/ARA-II doit être arrêté immédiatement, et, si cela est opportun, une thérapie alternative doit être entamée (voir sections 4.3 et 4.6).

- *Patients à risque particulier d'hypotension*

- Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé
Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsque un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose.
Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de :

- patients ayant une hypertension sévère
- patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée
- patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par ex. une sténose de la valve aortique ou mitrale)
- patients ayant une sténose artérielle rénale unilatérale avec un second rein fonctionnel
- patients ayant ou susceptibles de développer une déplétion hydrosodée (y compris les patients sous diurétiques)
- patients ayant une cirrhose hépatique et/ou une ascite
- patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou durant une anesthésie par des agents entraînant une hypotension.

En général, il est recommandé de corriger toute déshydratation, hypovolémie ou déplétion sodée avant la mise en route du traitement (chez les patients en insuffisance cardiaque toutefois, une telle action correctrice doit être soigneusement pesée contre le risque de surcharge volumique).

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

- Insuffisance cardiaque transitoire ou persistante après un IDM

- Patients à risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale en cas d'hypotension aiguë
La phase initiale de traitement nécessite une surveillance médicale particulière.

- *Patients âgés*

Voir rubrique 4.2.

Chirurgie
Il est recommandé d'arrêter un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tels que le ramipril si possible un jour avant l'intervention.

Surveillance de la fonction rénale
La fonction rénale sera évaluée avant et durant le traitement, et la posologie ajustée, en particulier au cours des premières semaines de traitement. Une surveillance particulièrement soigneuse est requise chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale.

Angiœdème
Un angiœdème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8). Ce risque d'angiœdème (p.ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) peut être accru chez les patients prenant simultanément des médicaments pouvant provoquer un angiœdème comme des inhibiteurs mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) (p.ex. temsirolimus, évérolimus, sirolimus), de 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'angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'angiœdème, TRITACE doit être arrêté.
Un traitement d'urgence sera promptement instauré. Le patient sera maintenu sous observation durant au moins 12 à 24 heures et libéré après résolution complète des symptômes.
Un angiœdème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris TRITACE (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

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

Surveillance des électrolytes: hyperkaliémie
Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients traités par les IEC, y compris TRITACE. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un âge > 70 ans, un diabète sucré non contrôlé, ou ceux utilisant des sels de potassium, des diurétiques épargneurs de potassium ou d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée (voir rubrique 4.5).

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.

Neutropénie/agranulocytose
Une neutropénie/agranulocytose, ainsi qu'une thrombocytopénie et une anémie, ont été rarement observées, et une dépression médullaire a également été rapportée. Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire afin de permettre la détection d'une éventuelle leucopénie. Une surveillance plus fréquente est conseillée au cours de la phase initiale du traitement et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ceux atteints d'une maladie concomitante du collagène (tel le lupus érythémateux ou la sclérodermie), et ceux traités par d'autres médicaments entraînant des modifications de la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Différences ethniques
Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angiœdème chez les patients de race noire que chez les patients des autres races. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets de race noire que chez les sujets des autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de l'hypertension à faible taux de rénine chez la population hypertensive noire.

Toux
Une toux a été rapportée lors de la prise des IEC. Typiquement, la toux est non productive, persistante et résolutive après arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

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'interaction

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'angiœdème (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 Tritace.

Les traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sels de potassium, héparine, diurétiques épargnants potassiques et autres substances actives augmentant les taux plasmatiques du potassium (y compris les antagonistes de l'angiotensine II, le triméthoprime et sous forme d'association à dose fixe avec du sulfaméthoxazole, le tacrolimus, la ciclosporine) : une hyperkaliémie peut survenir, par conséquent, une surveillance étroite du potassium sérique est requise.

Agents antihypertenseurs (par ex. les diurétiques) et autres substances pouvant abaisser la pression artérielle (par ex. les nitrates, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, la prise aiguë d'alcool, le baclofène, l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine, la térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir (voir rubrique 4.2 concernant les diurétiques)

Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de TRITACE : Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine : Probabilité accrue de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).

Sels de lithium : L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. La lithiémie doit être surveillée.

Agents antidiabétiques, y compris l'insuline : Des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. Une surveillance glycémique est recommandée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acide acétylsalicylique : Une réduction de l'effet antihypertenseur de TRITACE est à prévoir. En outre, un traitement concomitant par IEC et AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale ainsi qu'une élévation de la kaliémie.

Inhibiteurs m-TOR ou vildagliptine: un risque accru d'angiœdème est possible chez des patients prenant simultanément des médicaments comme des inhibiteurs mTOR (p.ex. temsirolimus, évérolimus, sirolimus) ou vildagliptine. L'initiation du traitement devrait être faite avec prudence (voir rubrique 4.4).
Inhibiteurs de la néprilysine (NEP): un risque accru d'angioedème 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'angiœdème.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tritace n'est pas recommandée durant le premier trimestre de grossesse (voir section 4.4) et est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir section 4.3).
Des preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant une exposition à des IEC durant le premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluantes ; une légère augmentation des risques ne peut toutefois être exclue. A moins qu'une thérapie continue avec des IEC soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent être orientées vers des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation durant la grossesse.
Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, tout traitement avec des IEC doit être arrêté immédiatement, et, si cela est opportun, une thérapie alternative doit être entamée.
Un traitement par IEC/inhibiteur d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II ARA II durant les deuxième et troisième trimestres est connue pour entraîner une foetotoxicité humaine (baisse de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir section 5.3. « Données de sécurité préclinique ») Si une exposition à des IEC a eu lieu à partir du deuxième trimestre de grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée. Les nouveau-nés dont la mère a pris des IEC doivent être surveillés de près pour hypotension, oligurie et hyperkaliémie (voir également sections 4.3 et 4.4).
Allaitement
Étant donné que l'on ne dispose pas suffisamment d'informations concernant l'utilisation du ramipril durant l'allaitement, TRITACE n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lorsque l'on allaite un nouveau-né ou un bébé né avant terme.

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

Certains effets indésirables (par ex. les symptômes d'une réduction de la pression artérielle tels des étourdissements) peuvent perturber la capacité de concentration et de réaction du patient, et par conséquent constituer un risque dans les situations où ces capacités revêtent une importance particulière (telles la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine).
Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un angiœdème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie / agranulocytose.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante :
Très fréquentes (≥ 1/10) ; fréquentes (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquentes (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rares (≥ 1/10000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10000), de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue

Troubles du sang et du système lymphatique		Eosinophilie	Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes		Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire					Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire
Affections endocriniennes					syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
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
Troubles musculo-squelettique et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires, myalgie	Arthralgie			
Troubles rénaux et urinaires		Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatininémie			
Troubles du système reproductif et des seins		Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido			Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, fatigue	Pyrexie	Asthénie		

Population pédiatrique
La sécurité du ramipril a été évaluée chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans au cours de 2 études cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables étaient similaires par rapport aux adultes, la fréquence des effets indésirables suivants était plus élevée chez les enfants :
Les effets indésirables de tachycardie, congestion nasale/rhinite sont « fréquents » (c.-à-d. ≥ 1/100, < 1/10) dans la population pédiatrique et « peu fréquents » (c.-à-d. ≥ 1/1 000, < 1/100) dans la population adulte.
L'effet indésirable de conjonctivite est « fréquent » (c.-à-d. ≥ 1/100, < 1/10) dans la population pédiatrique et « rare » (c.-à-d. ≥ 1/1 000, < 1/100) dans la population adulte.
Les effets indésirables de tremblements et urticaire sont « peu fréquents » (c.-à-d. ≥ 1/1 000, < 1/100) dans la population pédiatrique et « rares » (c.-à-d. ≥ 1/10 000, < 1/1 000) dans la population adulte.
Le profil global de sécurité pour le ramipril ne diffère pas significativement chez les patients pédiatriques par rapport au profil de sécurité chez les adultes.

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 – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@ afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy –crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes associés à un surdosage des IEC peuvent comporter une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale.

Traitement

Le patient sera étroitement surveillé, avec traitement symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées comportent une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'adsorbants) et des mesures visant à restaurer la stabilité hémodynamique, y compris l'administration d'agonistes alpha 1 adrénergiques ou l'administration d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par une hémodialyse.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés, code ATC : C09AA05.

Mécanisme d'action

Le ramiprilate, le métabolite actif de la pro-molécule ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine ; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice active. Une réduction de la formation d'angiotensine II et une inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.
L'angiotensine II stimulant également la libération de l'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone. La réponse moyenne à une monothérapie d'IEC s'est avérée plus faible chez les patients hypertendus de race noire (Afro-Antillais) (généralement une population hypertensive à faible taux de rénine) que chez les patients des autres races.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés anti-hypertensives :
L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée des résistances artérielles périphériques. En général, on n'observe pas de changements majeurs du débit plasmatique rénal ni du taux de filtration glomérulaire. L'administration de ramipril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle couché et debout sans élévation compensatrice de la fréquence cardiaque.
Chez la majorité des patients, le début de l'effet antihypertenseur d'une dose unique apparaît 1 à 2 heures après administration orale. La concentration maximale après administration d'une dose unique est généralement atteinte 3 à 6 heures après administration orale. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure en général 24 heures.
L'effet antihypertenseur maximal d'un traitement continu de ramipril apparaît généralement au bout de 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur persiste lors d'un traitement à long terme durant 2 ans.
L'interruption brutale du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive avec effet rebond de la pression artérielle.

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

Efficacité et sécurité clinique

Prévention cardiovasculaire/Néphroprotection

Une étude préventive contrôlée versus placebo (étude HOPE) a été menée en ajoutant ramipril au traitement standard chez plus de 9 200 patients. Ont été inclus dans l'étude des patients à risque accru de maladie cardiovasculaire après soit une maladie cardiovasculaire athérothrombotique (antécédents de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ou de vasculopathie périphérique), soit un diabète sucré avec au moins un facteur de risque supplémentaire (documentation d'une microalbuminurie, d'une hypertension, d'un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL, ou d'un tabagisme).
L'étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité de causes cardiovasculaires et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

Etude HOPE : Principaux résultats

	Ramipril	Placebo	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	valeur de p
	%	%		
Tous les patients	**n = 4 645**	**N = 4 652**		
Critères principaux combinés	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70 - 0,86)**	**<0,001**
Infarctus du myocarde	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,70 - 0,90)*	*<0,001*
Décès de causes cardiovasculaires	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64 - 0,87)*	*<0,001*
Accident vasculaire cérébral	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56 - 0,84)*	*<0,001*
Critères secondaires				
Décès de toutes causes	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75 - 0,95)*	*0,005*
Revascularisation requise	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77 - 0,94)*	*0,002*
Hospitalisation pour angor instable	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87 - 1,10)*	*NS*
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,70 - 1,10)*	*0,25*
Complications liées au diabète	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72 - 0,98)*	*0,03*

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de l'étude HOPE, a évalué l'effet de l'ajout du ramipril 10 mg au schéma médical actuel versus placebo chez 3 577 patients âgés d'au moins ≥ 55 ans (sans limite supérieure d'âge), avec une majorité de cas de diabète de type 2 (et au moins un autre facteur de risque CV), normotendus ou hypertendus.
L'analyse principale a montré que 117 (6,5 %) participants sous ramipril et 149 (8,4 %) sous placebo ont développé une néphropathie manifeste, ce qui correspond à un RRR de 24 % ; IC à 95 % [3-40], p = 0,027.

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

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète 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.

Prévention secondaire après infarctus du myocarde

L'étude AIRE a inclus plus de 2 000 patients présentant des signes cliniques transitoires/persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par ramipril a été débuté 3 à 10 jours après l'infarctus aigu du myocarde. L'étude a montré qu'au terme d'une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité chez les patients traités par ramipril était de 16,9 %, et de 22,6 % chez les patients sous placebo. Ceci signifie une réduction de la mortalité absolue de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11-40 %]).
Population pédiatrique
Au cours d'une étude clinique randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle chez 244 patients pédiatriques ayant une hypertension (73 % ayant une hypertension primaire) et âgés de 6 à 16 ans, les patients ont reçu une dose faible, moyenne ou élevée de ramipril pour atteindre des concentrations plasmatiques de ramiprilate équivalentes à celles obtenues chez l'adulte avec des doses de 1,25 mg, 5 mg et 20 mg sur base du poids corporel. A la fin d'une période de 4 semaines, le ramipril était inefficace au niveau du critère d'évaluation d'abaissement de la tension artérielle systolique mais l'administration de la dose la plus élevée induisait un abaissement de la tension artérielle diastolique. Tant les doses moyennes que les doses élevées de Ramipril induisaient une réduction significative de la tension artérielle systolique et diastolique chez les enfants ayant une hypertension confirmée.

Cet effet n'a pas été observé au cours d'une étude de retrait randomisée, réalisée en double aveugle chez 218 patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans (75 % ayant une hypertension primaire) avec une période d'augmentation de la dose de 4 semaines, où tant les tensions artérielles diastolique que systolique présentaient un modeste effet de rebond mais sans retour statistiquement significatif aux valeurs initiales, pour les trois niveaux de doses testés (dose faible (0,625 mg – 2,5 mg), dose moyenne (2,5 mg – 10 mg) ou dose élevée (5 mg – 20 mg) de ramipril sur base du poids). Le ramipril n'a présenté aucune réponse linéaire en fonction de la dose dans la population pédiatrique étudiée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé du tube digestif : le pic de concentration plasmatique de ramipril est atteint dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération urinaire, le taux d'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas significativement influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif. La biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, après administration orale de 2,5 mg et de 5 mg de ramipril est de 45 %.
Le pic de concentration plasmatique du ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteint 2 à 4 heures après la prise du ramipril. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du ramiprilate après prise unique quotidienne des doses habituelles de ramipril sont atteintes aux alentours du quatrième jour du traitement.

Distribution
La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 %, et celle du ramiprilate d'environ 56 %.

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

Elimination
L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie rénale.
Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de manière polyphasique. En raison de sa liaison forte et saturable à l'enzyme de conversion et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à de très faibles concentrations plasmatiques.
Après administration répétée de doses uniques quotidiennes de ramipril, la demi-vie effective des concentrations du ramiprilate était de 13-17 heures pour les doses de 5-10 mg et plus longue pour les doses plus faibles de 1,25 – 2,5 mg. Cette différence est liée à la capacité saturable de l'enzyme à se lier au ramiprilate.

Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2)
L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets à fonction rénale normale.

Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2)
Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate était retardé en raison de la baisse d'activité des estérases hépatiques, et les taux plasmatiques de ramipril étaient élevés. Les concentrations maximales du ramiprilate chez ces patients n'étaient toutefois pas différentes de celles observées chez les sujets à fonction hépatique normale.
Allaitement :
Une dose orale unique de ramipril produisait un niveau de ramipril et son métabolite non détectable dans le lait maternel. L'effet de doses multiples n'est toutefois pas connu.
Population pédiatrique
Le profil pharmacocinétique du ramipril a été étudié chez 30 patients pédiatriques atteints d'hypertension, âgés de 2 à 16 ans et ayant un poids ≥ 10 kg. Après l'administration de doses variant entre 0,05 et 0,2 mg/kg, le ramipril était rapidement et largement métabolisé en ramiprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate étaient atteintes dans les 2 à 3 heures. La clairance du ramiprilate était fortement liée au log du poids corporel ($p<0,01$) ainsi qu'à la dose ($p<0,001$). La clairance et le volume de distribution augmentaient avec l'âge des enfants dans chaque groupe de doses. L'administration de la dose de 0,05 mg /kg chez des enfants induisait des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez des adultes traités par une dose de 5 mg de ramipril. L'administration de la dose de 0,2 mg/kg chez des enfants induisait des niveaux d'exposition plus élevés que la dose maximale recommandée de 10 mg par jour chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration orale du ramipril s'est avérée exempte de toxicité aiguë chez le rongeur et le chien. Des études impliquant une administration orale chronique ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Des indications de modifications électrolytiques plasmatiques et de modifications de la formule sanguine ont été décelées chez les 3 espèces. En tant qu'expression de l'activité pharmacodynamique du ramipril, une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire a été notée chez le chien et le singe à partir de doses quotidiennes de 250 mg/kg/j. Le rat, le chien et le singe ont toléré des doses quotidiennes totales de 2 ; 2,5 et 8 mg/kg/j respectivement, sans effets néfastes. Une atteinte rénale irréversible a été observée chez de très jeunes rats ayant reçu une dose unique de ramipril.
Les études de toxicologie de la reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe n'ont révélé aucune propriété tératogène.
La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.
L'administration de ramipril à des femelles rat au cours de la période fœtale et de l'allaitement ont entraîné des lésions rénales irréversibles (dilatation du bassinet rénal) chez la portée, à des doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids ou plus.
Des tests extensifs du potentiel mutagène sur différents systèmes de test n'ont pas montré que le ramipril possède des propriétés mutagènes ou génotoxiques.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

TRITACE 2,5 mg comprimés:
Hypromellose
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Fumarate de stéaryle sodique
Oxyde de fer jaune (E172)

TRITACE 5 mg comprimés:
Hypromellose
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Fumarate de stéaryle sodique
Oxyde de fer rouge (E172)

TRITACE 10 mg comprimés:
Hypromellose
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Fumarate de stéaryle sodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 mg : Boîtes de 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
5 mg : Boîtes de 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
10 mg : Boîtes de 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

2,5 mg : 500 comprimés dans un flacon en verre brun type III (Ph.Eur) avec bouchon à vis en HDPE.
5 mg : 500 comprimés dans un flacon en verre brun type III (Ph.Eur) avec bouchon à vis en HDPE.
10 mg : 28, 56, 500 comprimés dans un flacon en verre brun type III (Ph.Eur) avec bouchon à vis en HDPE.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'autorisation de mise sur le marché

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

8 NUMEROS D'autorisation de mise sur le marché

TRITACE 2,5 mg comprimés : BE163931 (plaquettes thermoformées)
TRITACE 2,5 mg comprimés : BE419544 (flacon)
TRITACE 5 mg comprimés : BE163947 (plaquettes thermoformées)
TRITACE 5 mg comprimés : BE419553 (flacon)
TRITACE 10 mg comprimés : BE255367 (plaquettes thermoformées)
TRITACE 10 mg comprimés : BE419562 (flacon)

9 DATE DE PREMIERe AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

TRITACE 2,5 mg comprimés : 15.10.1993 / 10.11.2006
TRITACE 5 mg comprimés : 15.10.1993 / 10.11.2006
TRITACE 10 mg comprimés : 29.09.2003 / 8.05.2009

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29/03/2021

Date d'approbation : 04/06/2021