

**FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATIONS :** PRIRIL® 2,5 mg, comprimé, boîte de 30. PRIRIL® 5 mg, comprimé, boîte de 30 et PRIRIL® 10 mg, comprimé, boîte de 15 et boîte de 30. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** **PRIRIL® 2,5 mg comprimé :** Substance active : Ramipril...2,5 mg. Excipients q.s.p...1 comprimé. **PRIRIL® 5 mg comprimé :** Substance active : Ramipril...5 mg. Excipients q.s.p...1 comprimé. **PRIRIL® 10 mg comprimé :** Substance active : Ramipril...10 mg. Excipients q.s.p...1 comprimé. **CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE :** Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés, code ATC : C09AA05. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** **Traitement de l'hypertension. Prévention cardiovasculaire :** Réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients présentant : - une maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou ; - un diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. **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; - néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie  $\geq 3$  g/jour. **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. **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients de ce médicament ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion). - Antécédents d'angioedème (héréditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les IEC ou les ARA-II). - Traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement. - Sténose artérielle rénale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique. - 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. - Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou instables hémodynamiquement. - Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par ramipril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. - L'association de PRIRIL 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<sup>2</sup>). **MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI :** **Populations particulières :** **Grossesse :** Les IEC comme le ramipril et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC/ARA II ne soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur des patientes qui envisagent une grossesse doit être modifié pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC/ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. **Patients à risque particulier d'hypotension :** **Patients à système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé :** Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé sont à risque d'une chute brutale de la pression artérielle et d'une altération de la fonction rénale en raison de l'inhibition de l'enzyme de conversion, en particulier lorsqu'un IEC ou un diurétique concomitant est administré pour la première fois ou lors de la première augmentation de dose. Une activation significative du système rénine-angiotensine-aldostérone est à prévoir, et une surveillance médicale, y compris le contrôle de la pression artérielle, est nécessaire par exemple en cas de: - patients ayant une hypertension sévère, - patients ayant une insuffisance cardiaque congestive décompensée, - patients ayant une obstruction hémodynamique significative au remplissage ou à l'éjection du ventricule gauche (par exemple 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. 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. **Sujets âgés :** Voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». **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 soignée est requise chez les patients insuffisants rénaux. Un risque d'altération de la fonction rénale existe, en particulier chez les patients en insuffisance cardiaque congestive ou après une transplantation rénale. **Hypersensibilité/angioedème :** Un angioedème a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril. L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de ramipril. Le traitement par ramipril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC. En cas d'angioedème, PRIRIL 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 angioedème intestinal a été rapporté chez des patients traités par des IEC, y compris PRIRIL. 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 PRIRIL sera envisagée avant une désensibilisation. **Kaliémie :** Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, un âge >70 ans, un diabète sucré non contrôlé, et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole), d'autres substances actives augmentant le taux plasmatique du potassium, et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou ceux présentant des pathologies telles qu'une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë ou une acidose métabolique, une hyperkaliémie peut survenir. Si l'administration simultanée des agents susmentionnés est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée. Les diurétiques épargneurs de

potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées.

**Surveillance des électrolytes : hyponatrémie :** Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH), avec une hyponatrémie consécutive, a été observé chez quelques patients traités avec du ramipril. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de sodium sérique chez les patients âgés et chez les 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. **Différences ethniques :** Les IEC entraînent un taux plus élevé d'angioedème chez les patients noirs que chez les patients non noirs. Comme pour les autres IEC, le ramipril pourrait être moins efficace en termes de diminution de la pression artérielle chez les sujets issus de populations noires que chez les sujets issus d'autres populations, 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. **Liées aux excipients :** Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

#### **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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. **Associations contre-indiquées :** Les traitements

extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémodiafiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères. Si un tel traitement est requis, le recours à un type différent de membrane de dialyse ou à une classe différente d'agents antihypertenseurs doit être envisagé. L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. **Associations faisant**

**l'objet de précautions d'emploi :** **Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium :** Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par ramipril.

Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de ramipril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que les antagonistes de l'angiotensine II, le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du ramipril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie. **Ciclosporine :** Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée. **Héparine :** Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

**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. **Sympathomimétiques vasopresseurs et autres substances (telles l'isoprotérénol, la dobutamine, la dopamine, l'épinéphrine) susceptibles de réduire l'effet antihypertenseur de PRIRIL :** Une surveillance de la pression artérielle est recommandée. **Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procainamide, cytostatiques et autres substances susceptibles de modifier la numération sanguine :** Probabilité accrue de réactions hématologiques. **Sels de lithium :** L'excrétion du lithium pourrait être réduite par les IEC, et par conséquent la toxicité du lithium augmentée. La 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 PRIRIL 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. **Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème :** L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : Le ramipril est déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et est contre-indiqué aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.** Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur des 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. L'exposition aux IEC au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés étroitement afin de rechercher tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie.

**Allaitement :** En raison de l'insuffisance de l'information disponible sur l'utilisation du ramipril au cours de l'allaitement, PRIRIL est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie : Adultes : Patients traités par diurétique :** Une hypotension peut survenir à la mise en route d'un traitement par PRIRIL; 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 PRIRIL. Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par PRIRIL sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La dose de PRIRIL sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible. **Hypertension :** La dose sera individualisée selon le profil du patient et le contrôle tensionnel. PRIRIL peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs. Dose initiale : PRIRIL 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. 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 PRIRIL 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 PRIRIL 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 PRIRIL 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 PRIRIL 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 PRIRIL 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 PRIRIL au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de PRIRIL 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  $\geq 3$  g/jour* : Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de PRIRIL 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 PRIRIL 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 débiter 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 : - en cas de clairance de la créatinine  $\geq 60$  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* : Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par PRIRIL sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg de PRIRIL. *Sujet âgé* : 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 tolérance et l'efficacité de PRIRIL chez les enfants n'ont pas été établies, aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut être faite.

**Mode d'administration :** Voie orale. Il est recommandé de prendre PRIRIL chaque jour au même moment de la journée. PRIRIL peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité. PRIRIL doit être avalé avec du liquide. Il ne doit être ni mâché ni écrasé.

**EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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 (telle la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine). Ceci peut avoir lieu en particulier au début du traitement, ou lors du remplacement d'autres traitements. Après la première dose ou des augmentations ultérieures de la dose, il n'est pas conseillé de conduire ni d'utiliser des machines durant plusieurs heures.

**EFFETS INDESIRABLES : Profil de sécurité :** Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les réactions indésirables graves comportent un angioœdème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie / agranulocytose. La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante: Très fréquentes ( $\geq 1/10$ ); fréquentes ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquentes ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rares ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ); très rares ( $< 1/10000$ ), de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Troubles du sang et du système lymphatique :** *Peu fréquents :* Eosinophilie. *Rares :* Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes. *Fréquence inconnue :* Insuffisance médullaire, pancytopenie anémie hémolytique.

**Troubles du système immunitaire :** *Fréquence inconnue :* Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire.

**Affections endocriniennes :** *Fréquence inconnue :* Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Fréquents :* Elévation de la kaliémie. *Peu fréquents :* Anorexie, perte de l'appétit. *Fréquence inconnue :* Baisse de la natrémie.

**Troubles psychiatriques :** *Peu fréquents :* Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence. *Rares :* Etat confus. *Fréquence inconnue :* Trouble de l'attention.

**Troubles du système nerveux :** *Fréquents :* Céphalées, étourdissements. *Peu fréquents :* Vertiges, paresthésies, agueusie, dysgueusie. *Rares :* Tremblements, trouble de l'équilibre. *Fréquence inconnue :* Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbations des aptitudes psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie.

**Troubles ophtalmologiques :** *Peu fréquents :* Troubles visuels, y compris vision trouble. *Rares :* Conjonctivite.

**Troubles auriculaires et labyrinthiques :** *Rares :* Troubles de l'audition, acouphènes.

**Troubles cardiaques :** *Peu fréquents :* Ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques.

**Troubles vasculaires :** *Fréquents :* Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope. *Peu fréquents :* Bouffées vasomotrices. *Rares :* Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculite. *Fréquence inconnue :* Syndrome de Raynaud.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** *Fréquents :* Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée. *Peu fréquents :* Bronchospasme y compris asthme aggravé, congestion nasale.

**Troubles gastro-intestinaux :** *Fréquents :* Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissements. *Peu fréquents :* Pancréatite (des cas avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sous IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioœdème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrite, constipation, sécheresse buccale. *Rares :* Glossite. *Fréquence inconnue :* Stomatite aphteuse.

**Troubles hépatobiliaires :** *Peu fréquents :* Elévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée. *Rares :* Ictère cholestatique, lésions hépato-cellulaires. *Fréquence inconnue :* Insuffisance hépatique

aiguë, hépatite, cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale). **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** *Fréquents :* Rash, en particulier maculo-papulaire. *Peu fréquents :* Angioœdème (très exceptionnellement une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioœdème peut entraîner une issue fatale), prurit, hyperhidrose. *Rares :* Dermate exfoliante, urticaire, onycholyse. Très rares : Réaction de photosensibilité. Fréquence inconnue : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichenoïde, alopecie. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** *Fréquents :* Spasmes musculaires, myalgies. *Peu fréquents :* Arthralgie. **Troubles rénaux et urinaires :** *Peu fréquents :* 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 créatinémie. **Troubles du système reproductif et des seins :** *Peu fréquents :* Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido. *Fréquence inconnue :* Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Fréquents :* Douleur thoracique, fatigue. *Peu fréquents :* Pyrexie. *Rares :* Asthénie. **Population pédiatrique :** La tolérance du ramipril a été suivie chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans, au cours de 2 essais cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables s'avèrent similaires à celles des adultes, la fréquence des effets indésirables suivants est plus haute chez les enfants : - Tachycardie, congestion nasale et rhinite, « fréquent » ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) dans la population pédiatrique, et « peu fréquent » ( $\geq 1/1\ 000$  à  $<1/100$ ) dans la population adulte. - Conjonctivite « fréquent » ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) dans la population pédiatrique et "rare" ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1\ 000$ ) dans la population adulte. - Tremblements et urticaire "peu fréquent" ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) dans la population pédiatrique, et « rare » ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1\ 000$ ) dans la population adulte. Le profil global de tolérance du ramipril dans la population pédiatrique ne diffère pas significativement de celui dans la population adulte. **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. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement ou via le centre national de pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. **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. **Prise en charge :** 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. **CONSERVATION :** Pas de conditions particulières de conservation. **CONDITIONS DE DELIVRANCE:** Tableau A (Liste I). **DATE DE REAVISION :** Avril 2020. **Pour toute autre information, s'adresser aux Laboratoires Pharma 5 :** Siège : 21, Rue des Asphodèles – Casablanca – Maroc. Site de fabrication : Zone industrielle, Ouled Saleh - Bouskoura– Maroc. Pharmacien Responsable : Dr Yasmine Lahlou Filali