

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUDEX LP, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Indapamide..... 1,50 mg
pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Excipient : 124,5 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé rond, blanc, pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Un comprimé par 24 hrs de préférence le matin.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être croqué.

Des doses plus élevées n'améliorent pas l'action antihypertensive de Indapamide mais augmentent en revanche son effet salidiurétique.

Insuffisant rénal (voir rubriques 4.3 et 4.4)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4)

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient. Ces patients pourront être traités par FLUDEX LP uniquement lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4)

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué.

Enfant et adolescent

En l'absence de données suffisantes concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'indapamide, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère.
- Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques apparentés aux thiazidiques peuvent induire une encéphalopathie hépatique, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité apparaît durant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du diurétique s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou à la lumière UV.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique :

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (voir. rubriques 4.8 et 4.9).

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie ($< 3,4$ mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1^{ère} semaine qui suit la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie

Il importe chez les diabétiques, de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

Acide Urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 μ mol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'usage des diurétiques est nécessaire, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments pouvant induire des torsades de pointe

- Classe Ia antiarythmiques (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Classe III antiarythmiques (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Quelques antipsychotiques :
Phénothiazines (chlorpromazine, cyamemazine, lévomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

Benzamides (amisulpiride, sulpiride, sultopride,tiapride),

Butyrophénones (dropéridol, halopéridol)

Autres : bépripil, cisapride, diphemanil, érythromicine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV.

Augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur de risque).

L'hypokaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire, avant d'introduire une association. La clinique, les électrolytes plasmatiques et l'ECG sont à surveiller.

Utiliser des substances ne présentant pas de risques de torsades de pointe en présence d'une hypokaliémie.

+ A.I.N.S. (voie générale), incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2, les salicylés à forte dose (> 3 g/jour)

Diminution possible de l'effet antihypertenseur de Indapamide.

Risque d'une insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C.)

Risque d'hypotension artérielle soudaine et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée pré-existante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Dans l'hypertension essentielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'I.E.C. et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ;
- soit administrer des doses initiales faibles de l'I.E.C. et augmenter progressivement.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'I.E.C. éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de la créatininémie) au cours des premières semaines du traitement par l'I.E.C.

+ Autres hypokaliémiants

amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ **Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Digitaliques**

L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Associations à prendre en compte

+ **Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamtrène)**

Dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ **Metformine**

Risque majoré de survenue d'une acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale liée à l'association avec les diurétiques et plus spécialement avec les diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmoles/l) chez la femme.

+ **Produits de contraste iodés**

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques**

Effet antihypertenseur et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif).

+ **Calcium (sels de)**

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ **Ciclosporine, Tacrolimus**

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

+ **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

4.6. **Grossesse et allaitement**

Grossesse

En règle générale, l'administration de diurétiques doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des oedèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie foetoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie foetale.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé (passage dans le lait maternel).

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

FLUDEX LP ne modifie pas la vigilance mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8. **Effets indésirables**

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont pour la plupart dose-dépendants.

Les diurétiques apparentés aux thiazidiques dont indapamide peuvent entraîner les effets indésirables suivants classés selon les fréquences :

Très fréquents (>1/10) ; Fréquents (>1/100, < 1/10) ; Peu fréquents (>1/1000, <1/100) ; Rare (>1/10.000, <1/1000) ; Très rare (<1/10.000) ; Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du système sanguin et lymphatique

- Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique.

Troubles du système nerveux

- Rare : vertiges, fatigue, céphalées, paresthésie.
- Fréquence inconnue : syncope.

Troubles cardiaques

- Très rare : arythmie, hypotension.
- Fréquence inconnue : torsade de pointes (potentiellement fatale) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Troubles gastro-intestinaux

- Peu fréquent : vomissement.
- Rare : nausées, constipation, bouche sèche.
- Très rare : pancréatite.

Affections du rein et des voies urinaires

- Très rare : insuffisance rénale

Troubles hépato-biliaires

- Très rare : fonction hépatique altérée.
- Fréquence inconnue : possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4), hépatite.

Affections cutanées et tissulaires

- Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques.
- Fréquent : éruptions maculopapuleuses.
- Peu fréquent : purpura.
- Très rare : angio-œdème et/ou urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson.
- Fréquence inconnue : possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant.
- Des cas de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Investigations

- Fréquence inconnue :
 - Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)
 - élévation de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement mesuré chez les sujets goutteux ou diabétiques.
 - élévation des taux des enzymes hépatiques.

Troubles métabolique et nutritionnel

Au cours des essais cliniques, il a été observé une hypokaliémie après 4 à 6 semaines de traitement, 10 % des patients avaient une kaliémie < 3,4 mmol/l et 4 % des patients une kaliémie < 3,2 mmol/l. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.

- Très rare : hypercalcémie
- Fréquence inconnue :
 - une déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (voir rubriques 4.4).

- une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

4.9. Surdosage

Indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg soit 27 fois la dose thérapeutique.

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le/ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

DIURETIQUE DU SEGMENT CORTICAL DE DILUTION

Code ATC : C03 BA 11 (C : système cardiovasculaire)

Indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire de sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Les études de phases II et III ont montré, en monothérapie, un effet antihypertenseur se prolongeant pendant 24 hrs. Il apparaît à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.

Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et une diminution des résistances périphériques totales et artériolaires.

Indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long terme chez l'hypertendu, que Indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

FLUDEX LP est présenté sous une forme galénique à libération ralentie, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie de Indapamide.

Absorption

La fraction libérée de Indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.

La prise de nourriture augmente légèrement la vitesse d'absorption mais n'a pas d'influence sur la quantité de produit absorbée.

Le pic sanguin après administration unique est atteint 12 hrs environ après la prise, la répétition des prises permet de limiter les variations des concentrations sanguines entre deux prises.

Il existe une variabilité intra-individuelle.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 hrs (en moyenne 18 hrs).

L'état d'équilibre est atteint après 7 jours.

Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

Métabolisme

L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Populations à risque

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les plus fortes doses administrées par voie orale chez différentes espèces animales (40 à 8000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de Indapamide. Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec l'activité pharmacologique de l'indapamide, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.

Les tests de mutagénicité et de carcigénicité de l'indapamide sont négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : silice colloïdale anhydre, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone

Pelliculage : glycérol, hypromellose, macrogol 6000, stéarate de magnésium, dioxyde de titane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 et 30 comprimés sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

LES LABORATOIRES SERVIER

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2012

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.