

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRETERAX, comprimés sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 1,669 mg de périndopril correspondant à 2 mg de périndopril tert-butylamine et 0,625 mg d'indapamide.

Excipient : lactose monohydraté 64,175 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Blanc, en forme de bâtonnet, sécable sur chaque face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

La posologie usuelle est de un comprimé de PRETERAX par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas. En cas de non contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement, la posologie peut être doublée.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4)

Le traitement doit être initié à la posologie usuelle de un comprimé de PRETERAX par jour.

Insuffisant rénal (voir rubrique 4.4)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/mn), la posologie maximale doit être de un comprimé de PRETERAX par jour. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/mn, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Le suivi habituel comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfant et adolescent

PRETERAX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies.

4.3. Contre-indications

Liées au périndopril :

- hypersensibilité au périndopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- antécédent d'angio-oedème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- angio-oedème héréditaire ou idiopathique,
- deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6)

Liées à l'indapamide :

- hypersensibilité à l'indapamide ou à tout autre sulfamide,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn),
- encéphalopathie hépatique,
- insuffisance hépatique sévère,
- hypokaliémie,
- en règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointe (voir rubrique 4.5),
- allaitement (voir rubrique 4.6).

Liées à PRETERAX :

- hypersensibilité à l'un des excipients.

En raison du manque de données, PRETERAX ne doit pas être utilisé chez :

- les patients dialysés,
- les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Communes au périndopril et à l'indapamide

En dehors des hypokaliémies, il n'a pas été montré de réduction significative des effets indésirables pour l'association faiblement dosée Preterax, en comparaison aux posologies les plus faibles approuvées pour chacun des composants (voir rubrique 4.8.)

Une augmentation de la fréquence des réactions idiosyncrasiques chez le patient exposé simultanément à deux nouveaux agents antihypertenseurs ne peut être exclue. Pour minimiser ce risque, le patient doit être suivi avec attention.

Lithium

L'utilisation de lithium avec l'association de périndopril et indapamide n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Liées au périndopril

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque. Périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-supresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si périndopril doit être utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (comptage des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (ex : mal de gorge, fièvre).

Hypersensibilité / œdème angioneurotique

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont périndopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement.

Dans de tels cas, périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes.

La fréquence d'angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients de race noire que chez les autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir section 4.3.).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin).

Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (/ex, AN 69 ®) et traités avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

Diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium

L'association de périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement

Périndopril ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. PRETERAX est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse (voir paragraphe 4.3.). Si une grossesse est projetée ou confirmée, le traitement par périndopril doit être arrêté dès que possible (voir paragraphe 4.6.). L'utilisation de périndopril n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Liées à l'indapamide

Si la fonction hépatique est altérée, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques ou apparentés (voir rubrique 4.8.). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si l'administration d'un diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil et des UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au périndopril et à l'indapamide

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), le traitement est contre-indiqué. Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être interrompu et éventuellement repris soit à la faible dose soit avec un seul des constituants.

Chez ces patients, le suivi habituel comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après 15 jours de traitement puis tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique.

L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou présentant une insuffisance rénale sous-jacente, en particulier par sténose de l'artère rénale.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose de l'artère rénale bilatérale ou de rein fonctionnel unique.

Hypotension et déplétion hydrosodée

Il existe un risque d'hypotension soudaine en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront donc systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite de traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association de Périndopril et d'Indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier des taux de potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une galactosémie congénitale, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce traitement.

Liées au périndopril

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance de périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou associé, n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostéronne a été observée en particulier au cours des dépletions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la pression artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Occasionnellement, ceci peut survenir, bien que rarement, de façon aiguë à tout moment du traitement.

Chez ces patients, le traitement doit être initié à faible dose et augmenté progressivement.

Sujet âgé

La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. La posologie initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute survenue brutale d'une hypotension.

Sujet ayant une athérosclérose connue

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une attention particulière sera apportée aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en initiant le traitement à faible dose.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire et qui sont dans l'attente d'une chirurgie correctrice ou lorsque la chirurgie n'est pas possible.

Si PRETERAX est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital à faible dose avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Autres populations à risque

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC doit être ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC.

Différences ethniques

Comme pour les autres IEC, périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres, probablement en raison de la fréquence plus élevée des états de rénine basse dans la population de race noire.

Chirurgie /anesthésie

Les IEC sont susceptibles de provoquer une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier si l'agent anesthésique utilisé possède un potentiel hypotenseur.

Il est donc recommandé d'interrompre les IEC de longue durée d'action comme le périndopril si possible la veille de l'intervention.

Sténose de la valve mitrale ou aortique /cardiomyopathie hypertrophique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, eplerenone, triamtérol, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (ex : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation

significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Liées à l'indapamide

Equilibre hydro-électrolytique

Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers. Tout traitement diurétique peut provoquer une diminution des taux de sodium susceptibles d'avoir de graves conséquences. La baisse de la natrémie peut initialement être asymptomatique et un contrôle régulier est donc indispensable. Il doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Kaliémie :

Une déplétion potassique avec hypokaliémie constitue un risque majeur avec les diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3.4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque telles que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédicamentés ou non, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques.

Dans de tels 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 pointe, 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 1ère semaine de traitement.

Si une hypokaliémie est détectée, elle doit être corrigée.

Calcémie :

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont susceptibles de diminuer l'excrétion urinaire du calcium et d'entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie importante peut être reliée à une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie :

Le contrôle de la glycémie est important chez les diabétiques, en particulier lorsque les taux de potassium plasmatiques sont bas.

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 µmol/l pour un adulte).

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être ajustée pour tenir compte de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$\text{ClCr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids}/0,814 \times \text{créatininémie}$$

avec : l'âge exprimé en années

le poids en Kg

la créatininémie en µmol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, résultant de la perte en eau et en sodium provoquée par le diurétique en début de traitement entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients dont la fonction rénale est normale mais peut cependant 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

Communes au périndopril et à l'indapamide

Associations déconseillées

Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter la lithiémie et accroître le risque de toxicité du lithium avec les IEC. L'utilisation de périndopril associé à l'indapamide avec

le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Bacloène : Potentialisation de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et de la fonction rénale et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide acétyl-salicylique à doses élevées) : l'administration d'AINS peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et anti-hypertenseurs chez certains patients. Chez les patients âgés ou pouvant être déshydratés, il existe un risque d'insuffisance rénale aiguë ; il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale en début de traitement. Les patients doivent être bien hydratés.

Associations à prendre en compte

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticostéroïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétenzione hydrosodée due aux corticostéroïdes).
- Autres antihypertenseurs : l'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs avec périndopril/indapamide peut résulter en un effet additionnel sur la baisse de pression artérielle.

Liées au périndopril

Associations déconseillées

Diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtétrène, seuls ou associés), potassium (sels de) : les IEC atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques.

Les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtétrène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie (potentiellement létale). Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et avec un contrôle fréquent de la kaliémie et de l'ECG.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) : rapporté pour le captopril et l'énanapril. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez les diabétiques traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue d'épisodes hypoglycémiques est très rare (amélioration de la tolérance au glucose ayant pour conséquence une diminution des besoins en insuline).

Associations à prendre en compte

- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procaïnamide : l'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie.
- Anesthésiques : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques.
- Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) : un traitement diurétique antérieur à forte dose peut provoquer une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par périndopril.
- Sels d'or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportés chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'indapamide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Médicaments induisant des torsades de pointe : en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que bérpidil, cisapride, diphenanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Prévention de l'hypokaliémie et correction si besoin : surveillance de l'espace QT.
- Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et correction si besoin ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Digitaliques : les faibles taux de potassium favorisent les effets toxiques des digitaliques. La kaliémie et l'ECG doivent être contrôlés et le traitement reconsidéré si nécessaire.

Associations à prendre en compte

- Metformine : Acidose lactique due à la metformine provoquée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et en particulier aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromoles/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. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.
- Calcium (sels de) : Risque d'augmentation de la calcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

PRETERAX ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Si une grossesse est projetée ou confirmée, un traitement alternatif doit être initié dès que possible. Il n'y a pas eu d'études contrôlées avec des IEC chez l'homme ; mais, sur un nombre limité de cas exposés durant le premier trimestre, il n'est pas apparu de malformations pouvant correspondre à une foetotoxicité humaine, comme décrit ci-après.

PRETERAX est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Une exposition prolongée à un IEC pendant le deuxième et le troisième trimestres est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie foeto-placentaire et un retard de croissance. De plus, quelques rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopénie néonatales ont été rapportés suite à une exposition proche du terme.

Si une exposition à PRETERAX a été réalisée pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.

Allaitement

PRETERAX est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

L'excrétion de périndopril dans le lait maternel est inconnue.

Indapamide est excrété dans le lait maternel. Indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques qui sont impliqués dans la réduction ou même la suppression de lait au cours de l'allaitement. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide, une hypokaliémie et un ictere nucléaire du nouveau-né peuvent survenir.

Ces deux substances peuvent entraîner des effets indésirables graves chez les nouveau-nés allaités, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

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

Liés au périndopril, à l'indapamide et à PRETERAX

Les deux principes actifs, pris séparément ou associés dans PRETERAX ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une faible pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier 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

L'administration de Périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostéron et tend à réduire la perte potassique provoquée par l'indapamide. Deux pour cent des patients traités par PRETERAX ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium <3.4 mmol/l).

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement et classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Troubles sanguins et du système lymphatique

Très rare :

- Thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique.
- Une anémie (voir rubrique 4.4) a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés).
-

Troubles psychiatriques

Peu fréquent : troubles de l'humeur ou du sommeil.

Troubles du système nerveux

Fréquent : paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges.
Très rare : confusion.

Troubles oculaires

Fréquent : troubles de la vision.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : acouphène.

Troubles vasculaires

Fréquent : hypotension orthostatique ou non (voir rubrique 4.4).

Troubles cardiaques

Très rare : arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine, et infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4.).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dyspnée.

Peu fréquent : bronchospasme.

Très rare : pneumonie éosinophile, rhinite.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée.

Très rare : pancréatite.

Troubles hépato-biliaires

Très rare : hépatite cytolytique ou cholestatische (voir rubrique 4.4).

Inconnu : En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 et 4.4).

← Formatted: Bullets and Numbering

Affections cutanées et tissulaires

Fréquent : rash, prurit, éruptions maculo-papuleuses.

Peu fréquent :

- Angio-oedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4)
- Réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques.
- Purpura

Aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé préexistant

Très rare : érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Steven Johnson.

Des cas de photosensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

← Formatted: Bullets and Numbering

Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux

Fréquent : crampes musculaires.

Troubles du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale.

Très rare : insuffisance rénale aiguë.

Troubles des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance.

Troubles généraux

Fréquent : asthénie.

Peu fréquent : transpiration.

Paramètres biologiques

- Déplétion potassique avec baisse importante de la kaliémie dans certaines populations à risque (voir rubrique 4.4.).
- Hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique.
- Elévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement.
- Augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose de l'artère rénale, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques, d'insuffisance rénale.

- Elévation des taux plasmatiques de potassium, habituellement transitoire.

Rare : augmentation de la calcémie.

4.9. Surdosage

L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

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 hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus en position déclive. Si nécessaire, une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium peut être administrée ou tout autre moyen d'expansion volémique peut être utilisé.

Le périndoprilate, la forme active du périndopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : périndopril et diurétiques, code ATC : C09BA04

PRETERAX est une association de périndopril, sel de tert-butylamine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé. Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive synergique des deux produits associés.

Mécanisme de l'action pharmacologique

Liée à PRETERAX

PRETERAX entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Liée au périndopril

Périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostéron par le cortex surrénalien, et la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostéron,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostéron n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive de périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Périndopril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge,
- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

Liée à l'indapamide

Indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, 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 du 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.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Liée à PRETERAX

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, PRETERAX exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique que ce soit en position couchée ou en position debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans échappement ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de Périndopril et Indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

L'effet de l'association fixe faiblement dosée PRETERAX sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été étudié. PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus enalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association perindopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m² chez l'homme et > 100 g/m² chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement: perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg ou enalapril 10 mg, en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à perindopril 8 mg/indapamide 2,5 mg ou enalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34% des sujets sont restés traités avec perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (contre 20% avec enalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) que dans le groupe enalapril (-1,1 g/m²) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de -8,3 g/m² (IC95% (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint avec des doses de perindopril/indapamide supérieures à celles enregistrées pour PRETERAX et BIPRETERAX.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de -5,8 mmHg (IC95% (-7,9, -3,7), p<0,0001) pour la pression artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe perindopril/indapamide.

Liée au périndopril

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère à modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostasme.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se prolonge pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%.

Chez les patients répondeurs, la pression artérielle est normalisée au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Périndopril est pourvu de propriétés vasodilatrices, restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques des artères de résistance et réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie de type additif.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Liée à l'indapamide

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet apparaît à des doses où ses propriétés diurétiques sont minimales.

Son activité antihypertensive est proportionnelle à une amélioration de la compliance artérielle et à une diminution des résistances vasculaires périphériques totale et artériolaire.

L'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, il ne faut donc 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

Liée à PRETERAX

La co-administration de Périndopril et d'Indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur administration séparée.

Liée au périndopril

Après administration orale, l'absorption de périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique de périndopril est de 1 heure.

Périndopril est une prodrogue. Vingt sept pour cent du périndopril administré atteint la circulation sanguine en tant que métabolite actif, le périndoprilate. En plus du périndoprilate actif, périndopril est à l'origine de 5 autres métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, périndopril tert-butylamine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril administré et l'exposition plasmatique.

Le volume de distribution est d'approximativement 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais est concentration-dépendante.

Le périndoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré d'altération (clairance de la créatinine).

La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques de périndopril sont modifiées chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas diminuée et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Liée à l'indapamide

Indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.

Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit. La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

PRETERAX a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et les effets maternotoxiques semblent majorés chez le rat (par rapport au périndopril).

Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.

Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique, carcinogène ou tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), silice colloïdale anhydre (E551), cellulose microcristalline.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans sous plaquettes thermoformées suremballées dans un sachet.

2 mois après ouverture du sachet de suremballage.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:

Mai 2008.