

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril.....	1,6975 mg
Sous forme de périndopril arginine.....	2,5 mg
Indapamide.....	0,625 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient : lactose monohydraté 74,455 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc en forme de bâtonnet, avec une barre centrale sur chaque face.

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

La posologie usuelle est d'un comprimé pelliculé de PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg 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 est débuté à la posologie usuelle d'un comprimé pelliculé de PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg par jour.

Insuffisant rénal (voir rubrique 4.4)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), la posologie maximale doit être de un comprimé de PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg par jour. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de périndopril arginine / indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas été établies à ce jour.

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration :

Voie orale.

4.3. Contre-indications

LIEES AU PERINDOPRIL :

- hypersensibilité au périmdopril ou à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6)

LIÉES À L' INDAPAMIDE :

- hypersensibilité à l'indapamide ou aux autres sulfamides,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- 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).

LIEES AU PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg :

- hypersensibilité à l'un des excipients.

En raison du manque de données, PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg 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 PERINDOPRIL ET A L'INDAPAMIDE :

Avec l'association fixe faiblement dosée PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg, il n'a pas été observé de réduction significative des effets indésirables en comparaison avec les doses les plus faibles recommandées pour chacun des composants, à l'exception des hypokaliémies (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 surveillé avec attention.

Lithium

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

LIEES AU PERINDOPRIL :

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. Le périmdopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, 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 sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si le périmdopril est 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 (par exemple : mal de gorge, fièvre).

Hypersensibilité/angio-œdème

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 le périmdopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périmdopril 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 noirs que chez les patients non-noirs.

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 rubrique 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, lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes) ont été signalés. 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 (par exemple, 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

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

LIEES A L'INDAPAMIDE :

En cas d'atteinte hépatique, 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 PERINDOPRIL ET A L'INDAPAMIDE :

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Chez ces patients, la pratique médicale courante 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 insuffisance rénale sous-jacente avec sténose de l'artère rénale.

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

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Il existe un risque de brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale).

Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhées ou de vomissements, seront 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 du 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 du potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients ayant un effet notoire

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).

LIEES AU PERINDOPRIL :

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'avérerait indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique

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-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle 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 de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Parfois elle peut être aiguë lors de sa survenue et, bien que rarement, elle peut apparaître dans un délai variable.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être à posologie plus faible et l'augmentation progressive.

Sujet âgé

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

Sujet ayant une athérosclérose connue

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients mais une attention particulière doit être portée chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à une faible posologie.

Hypertension rénovasculaire

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

Si PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, 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 sera 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.

Particularités ethniques

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

Intervention chirurgicale/Anesthésie

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le périndopril.

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique 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 le 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 exemple : spironolactone, eplerenone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : 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.).

LIEES A L'INDAPAMIDE :

Equilibre hydro-électrolytique

Natrémie :

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut 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 chez 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 et les insuffisants cardiaques.

Dans ces 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 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. Dans ce cas, 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 µmol/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, selon la formule de Cockcroft :

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

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, 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 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 PERINDOPRIL ET A L'INDAPAMIDE :

Association déconseillée

+ 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 simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter la lithémie et accroître le risque de toxicité du lithium avec les IEC. L'utilisation de péridopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif des taux de lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide salicylique à forte dose)

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

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 (rétention hydrosodée due aux corticostéroïdes).

+ Autres antihypertenseurs

L'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs avec péridopril/indapamide peut augmenter les effets hypotenseurs.

LIEES AU PERINDOPRIL :

Associations déconseillées

+ Diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtère, seuls ou associés), potassium (sels de)

Les IEC atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtère ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie (potentiellement létale). Si une utilisation concomitante est indiquée en cas d'hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et avec contrôle périodique de la kaliémie et ECG.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiant) décrit pour le captopril et l'énalapril :

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiant.

La survenue d'épisodes hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline).

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procainamide

Une 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 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 du périndopril.

+ **Or**

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont le périndopril) de façon concomitante.

LIÉES À L'INDAPAMIDE :

Association 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 bépridil, cisapride, diphemanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : 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, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ **Digitaliques**

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie et de l'ECG et, si nécessaire, reconsidérer le traitement.

Association à prendre en compte

+ **Metformine**

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.

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

+ **Calcium (sels de)**

Risque d'hypercalcémie 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

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 n'est pas recommandée

pendant le premier trimestre de la grossesse. PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 est contre-indiqué pendant l'allaitement, 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.

Grossesse

LIEES AU PERINDOPRIL :

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} 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 chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien 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^{ème} et 3^{ème} 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) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveaux-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

LIÉES À L'INDAPAMIDE :

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 fœto-placentaire et un retard de croissance. De plus, quelques rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopenie néonatales ont été rapportés suite à une exposition proche du terme.

Allaitement

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

LIEES AU PERINDOPRIL :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg 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.

LIEES A L'INDAPAMIDE :

L'indapamide est excrété dans le lait maternel. L'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 ictère nucléaire du nouveau-né peuvent survenir.

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

LIES AU PERINDOPRIL, A L'INDAPAMIDE ET A PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg :

Les deux principes actifs, pris séparément ou associés dans PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines 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

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Deux pour cent des patients traités par PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée 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).

Affections psychiatriques

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

Affections du système nerveux

Fréquent : paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges.

Très rare : confusion.

Fréquence indéterminée : syncope.

Affections oculaires

Fréquent : troubles de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : acouphène.

Affections 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.).

Fréquence indéterminée : torsade de pointes (potentiellement fatale) (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Affections vasculaires

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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.

Affections gastro-intestinales

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

Très rare : pancréatite.

Affections hépato-biliaires

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

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

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquent : rash, prurit, éruptions maculo-papuleuses.

Peu fréquent :

- angio-œdème 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).

Affections musculaires, du tissu conjonctif et osseux

Fréquent : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale.

Très rare : insuffisance rénale aiguë.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance.

Troubles généraux

Fréquent : asthénie.

Peu fréquent : transpiration.

Investigations

Fréquence indéterminée :

- 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.
- 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.
- élévation des taux des enzymes hépatiques.

Troubles métabolique et nutritionnel

Rare : hypercalcémie.

Fréquence indéterminée :

- déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (voir rubrique 4.4.).
- élévation des taux plasmatiques de potassium, habituellement transitoire.
- hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique.

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, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.

Le péridoprilate, forme active de péridopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : périndopril et diurétiques, Code ATC : C09BA04.

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg est l'association de périndopril, sel d'arginine, 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 des deux produits associés.

Mécanisme d'action

LIE A PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg :

PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

LIE AU PERINDOPRIL :

Le 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'aldostérone par le cortex surrénalien, et d'autre part la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone 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 du périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites étant inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par 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 droite,
- 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.

LIE A L'INDAPAMIDE :

L'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 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.

Effets pharmacodynamiques

LIEES A PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg :

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée et 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 d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

L'effet de l'association faiblement dosée PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été étudié.

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/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 : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34% des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20% avec énalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m²) que dans le groupe énalapril (-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 à la dose de périndopril 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

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 périndopril/indapamide.

LIEES AU PERINDOPRIL :

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 orthostatisme.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient au moins 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 normalisation tensionnelle intervient 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.

Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques du système artériel et entraîne une réduction de 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 diurétique thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

LIEES A L'INDAPAMIDE :

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient 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 avec une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et artériolaires.

Il 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 l'indapamide :

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES A PRETERAX ARGININE 2.5 mg/0.625 mg :

L'administration de périmdopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.

LIEES AU PERINDOPRIL :

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

Le périmdopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périmdoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périmdoprilate actif, le périmdopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périmdoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périmdoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périmdopril arginine 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 périmdopril et son exposition plasmatique.

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

Le périmdoprilate est éliminé dans l'urine 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 périmdoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

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

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

LIEES À L'INDAPAMIDE :

L'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 ARGININE 2.5 mg/0.625 mg 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 des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport à périmdopril).

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 périmdopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique, carcinogène ou tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), maltodextrine, silice colloïdale anhydre (E551), glycolate d'amidon sodique (type A).

Pelliculage : glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E470B), dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés en pilulier en polypropylène avec un réducteur de débit en polyéthylène et un bouchon contenant un gel dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LES LABORATOIRES SERVIER

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08.2012