Preterax

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Preterax 5mg / 1,25mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 1,25 mg d'indapamide.

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 71,33 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé pelliculé blanc en forme de bâtonnet.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Preterax 5mg / 1,25mg est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé pelliculé de Preterax 5mg / 1,25mg par jour en une seule prise quotidienne de préférence le matin et avant le repas.
Quand cela est possible, il est recommandé d'administrer les constituants de l'association à des posologies adaptées individuellement. Preterax 5mg / 1,25mg, comprimé pelliculé doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec Preterax 2,5mg / 0,625mg, comprimé pelliculé à la condition que ce dosage soit disponible sur le marché.
Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à Preterax 5mg / 1,25mg peut être envisagé.

Populations particulières

Sujet âgé (voir rubrique 4.4)
Le traitement doit être initié en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale.

Insuffisance rénale (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), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre.
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.

Insuffisance 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 du perindopril arginine/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Preterax 5mg / 1,25mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Liées au perindopril :

- hypersensibilité à la substance active ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- antécédent d'angiœdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.4.),
- angiœdème héréditaire ou idiopathique,
- deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6),
- association de Preterax 5mg / 1,25mg à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan. Preterax 5mg / 1,25mg ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5),
- traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4).

Liées à l indapamide :

- hypersensibilité à la substance active ou aux autres sulfamides,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- encéphalopathie hépatique,
- insuffisance hépatique sévère,
- hypokaliémie.

Liées au Preterax 5mg / 1,25mg :

- hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En raison du manque de données, Preterax 5mg / 1,25mg 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 à l''indapamide :

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

Liées au perindopril :

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

Médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium
L'association de perindopril et de médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie
Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le perindopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le perindopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (par ex., mal de gorge, fièvre) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Hypertension rénovasculaire
Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le

risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

Hypersensibilité/angiœdème
Un angiœdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un IEC, dont perindopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, perindopril doit être arrêté immédiatement et un contrôle approprié doit être instauré pour assurer une disparition complète des symptômes avant de libérer le patient. Lorsque l'œdème n'intéresse que le visage et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.
L'angiœdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié doit être immédiatement instauré, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes.
Il est signalé que les patients de race noire qui reçoivent des IEC présentent une incidence plus élevée d'angiœdème que les autres patients.
Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un IEC ont un risque accru de développer un angiœdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angiœdème 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 angiœdème 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'angiœdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.
L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).
L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de la NEP (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entrainer un risque accru d'angiœdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un 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. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être instauré avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin.
Cependant, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures, avant le traitement, 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 LDL
On a rarement rapporté des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

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

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

Grossesse
Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ne doit pas être initié pendant la grossesse. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par les IEC est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par les IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique
En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité
Des cas de réactions de photosensibilité ont été signalés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter ce dernier. Si la ré-administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au perindopril et à l' indapamide :
Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), 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 posologie réduite soit avec un seul des constituants.
Chez ces malades, le suivi médical 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 insuffisance rénale sous-jacente, y compris une 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 de traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie
L'association de perindopril 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
Les patients présentant une intolérance congénitale au galactose, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit total en lactase ne doivent pas prendre Preterax 5mg / 1,25mg.

Taux de sodium
Preterax 5mg / 1,25mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Liées 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'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique
L'efficacité et la tolérance de perindopril 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 désodé 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 de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Athérosclérose
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 de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.
Si Preterax 5mg / 1,25mg 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.

Insuffisance cardiaque/ insuffisance cardiaque sévère Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV, 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 insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.
Chez les patients diabétiques précédemment traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé surtout pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques
De même que pour les autres IEC, le perindopril est vraisemblablement moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres patients, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

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 perindopril.

Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale /cardiomyopathie hypertrophique
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction au niveau 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 perindopril; les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. 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, éplérénone, triamtérène, amiloride, …), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole, autre IEC, ARA II, acide acétylsalicylique ≥ 3g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. 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. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. 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 par la suite. 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). Tout traitement diurétique peut entraîner une hyponatrémie aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie avec hypovolémie peut être responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlores peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire: l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.

Kaliémie
La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie *(< 3,4 mmol/l)* doit être prévenu dans certaines populations à haut 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 ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de 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 qui suit la mise en route du traitement.
La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

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, le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Magnésium plasmatique
Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entrainer une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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 crises 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 Cockroft :
Cl_{cr} = (140 - âge) × poids/0,814 × 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.

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aigue d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut mener à une perte permanente de la vision. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé

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

Communes au perindopril et à l'indapamide

Associations déconseillées :
Lithium : Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de perindopril associé à l'indapamide avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières :

- **Baclofène :** Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour):** L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS (p. ex. acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) peut réduire l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aigue, et une élévation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les patients 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 nécessitant des précautions d'emploi:

- **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques:** effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

Liées au perindopril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments augmentant le risque d'angiœdème
L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du perindopril. Le traitement contenant du perindopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).
L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.4).

Médicaments entrainant une hyperkaliémie
Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec Preterax 5mg / 1,25mg. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de Preterax 5mg / 1,25 mg avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3):
Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
Traitements par circulation extra-corporelle :
Les traitements par circulation extra-corporelle entrainant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

Associations déconseillées :

- **Aliskiren**: le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

- **Traitement associant un IEC avec un ARA II**: il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aigue) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).
- **Estramustine**: risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angiœdème).
- **Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride…), potassium (sels de) :** Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du perindopril aux médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières:

- **Antidiabétiques** (insulines, hypoglycémiants oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- **Diurétiques non-épargneurs de potassium:** les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de perindopril.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie/déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible et augmenté progressivement.
Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.

- **Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) :** avec l'éplérénone ou la spironolactone à des doses comprises entre 12.5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC:

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association.
Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.
Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- **Antihypertenseurs et vasodilatateurs:** la prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du perindopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.
- **Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procaïnamide :**

Une administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (voir rubrique 4.4).

- **Anesthésiques :**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (voir rubrique 4.4).

- **Sympathomimétiques:** les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
- **Or :** des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements ethypotension) ont rarement été signalées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate sodique) et un IEC (dont perindopril) de façon concomitante.

Liées à l indapamide :

Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières:

- **Médicaments induisant des torsades de pointes:** en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointes comme entre autres :
- antiarythmiques de classe Ia (ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (ex. amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol),
- certains antipsychotiques

phénothiazines (ex. chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine),
benzamides (ex. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
butyrophénones (ex. dropéridol, halopéridol),
autre antipsychotique (ex. pimozide),
autres substances (ex. bépridil, cisapride, diphémanil, 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 correction si nécessaire ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- **Digitaliques** : l'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des digitaliques. Surveillance du potassium, du

magnésium plasmatiques et un ECG est recommandé et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- **Allopurinol** : l'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi :</u>

- **Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène):** dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et le traitement reconsidéré si nécessaire.
- **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. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.

- **Calcium (sels de) :**

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

- **Ciclosporine, tacrolimus :**

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

- **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale):** diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Vu les effets des composants individuels de cette association sur la grossesse et l'allaitement, Preterax 5mg / 1.25mg n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Preterax 5mg / 1.25mg est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse. Preterax 5mg / 1.25mg n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement par Preterax 5mg / 1.25mg en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

Lié au perindopril :

L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par IEC est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié.
Une exposition à un IEC pendant le deuxième et le troisième trimestre 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). En cas d'exposition aux IEC pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée. Chez les enfants dont les mères ont reçu des IEC, la survenue d'une hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Lié à l'indapamide :

Il n'existe pas de données où il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.
Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel ainsi que le flux sanguin utéro-placentaire ce qui peut entraîner une ischémie foeto-placentaire et un retard de croissance.
Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

Allaitement
Preterax 5mg / 1,25mg n'est pas recommandé au cours de l'allaitement.

Lié au perindopril :
En raison de l'absence d'information concernant l'administration de perindopril durant l'allaitement, perindopril n'est pas recommandée et d'autres traitements mieux connus sont conseillés durant l'allaitement en particulier lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Lié à l'indapamide :
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel.
Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu.
L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques qui ont été associés à une diminution ou même une suppression de la lactation pendant la période d'allaitement.
L'indapamide n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité
Commun au perindopril et à l'indapamide
Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

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

Les deux constituants, pris séparément ou associés dans Preterax 5mg / 1,25mg ne modifient pas la vigilance, mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.
Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

L'administration de perindopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Quatre pour cent des patients traités par Preterax 5mg / 1,25mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium <3.4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :
- avec le perindopril : sensation vertigineuse, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, contractures musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : hypokaliémie, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou lors de l'utilisation post-AMM et sont classés selon les fréquences suivantes :
Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1000, <1/100); rare (≥1/10000, <1/1000); très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**	
		Perindopril	**Indapamide**
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
	Pancytopénie	Très rare	-
	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques).	-	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	-	Fréquent
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
	Hypercalcémie	-	Très rare
	Changement d'humeur	Peu fréquent	-

Affections psychiatriques			
	Dépression	Peu fréquent*	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
	Confusion	Très rare	-
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-
	Syncope	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Myopie (voir section 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Glaucome aigu à angle fermé	-	Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien	-	Fréquence indéterminée
	Vision trouble	-	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée

Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare
	Vascularite	Peu fréquent*	-
	Bouffée congestive	Rare*	-
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rare
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Fréquence indéterminée
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	Fréquent	-
	Rash	Fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Angiœdème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Purpura	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-
	Aggravation d'un psoriasis	Rare*	-
	Erythème multiforme	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare
	Contracturesmusculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Peu fréquent*	-
	Myalgie	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Faiblesse musculaire	-	Fréquence indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare
	Anurie/oligurie	Rare*	-
	Insuffisance rénale aigüe	Rare	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-
	Malaise	Peu fréquent*	-
	Œdème périphérique	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent*	-
	Fatigue	-	Rare
Investigations	Augmentation de l'urée sanguine.	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatininémie.	Peu fréquent*	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Fréquence indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Elévation de la glycémie	-	Fréquence indéterminée
	Elévation de l'uricémie	-	Fréquence indéterminée
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	Peu fréquent*	-

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

Description de certains effets indésirables :

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de

l'indapamide :
- Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 10% des patients et < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 25% des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

Déclaration des effets indésirables suspectés :
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes
L'événement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension avec cliniquement possibilité de nausées, vomissements, crampes, sensation vertigineuse, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

Conduite à tenir
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 perindoprilate, forme active de perindopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : perindopril et diuretiques, code ATC : C09BA04
Preterax 5mg / 1,25mg est l'association de perindopril, 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
Lié à Preterax 5mg / 1,25mg:
Preterax 5mg / 1,25mg entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Lié au perindopril:
Perindopril 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 perindopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Perindopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le perindoprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Perindopril 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 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.

Lié 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.

Effets pharmacodynamiques
Liées à Preterax 5mg / 1,25mg:

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, Preterax 5mg / 1,25mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée ou debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de Perindopril et Indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seul.
PICXEL, une étude multicentrique randomisée en double aveugle avec contrôle actif a évalué par échocardiographie l'effet de la combinaison perindopril-indapamide sur l'HVG en le comparant à l'effet d'une monothérapie par énalapril.

Dans l'étude PICXEL, des patients hypertendus atteints d'HVG (définie comme un indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m^2 chez les hommes et > 100 g/m^2 chez les femmes) ont été randomisés soit à une combinaison contenant 2 mg de perindopril tert-butylamine (équivalent à 2,5 mg de perindopril arginine) et 0,625 mg d'indapamide, soit à 10 mg d'énalapril une fois par jour pendant un an de traitement. La dose était adaptée en fonction du contrôle tensionnel, allant jusqu'à 8 mg pour le perindopril tert-butylamine (équivalent à 10 mg de perindopril arginine) et 2,5 mg pour l'indapamide, ou 40 mg pour l'énalapril, une fois par jour. Seulement 34% des sujets ont continués à être traités par 2 mg de perindopril tert-butylamine (équivalent à 2,5 mg de perindopril arginine) et 0,625 mg d'indapamide (contre 20% de sujets traités par 10 mg d'énalapril).

A la fin du traitement, l'IMVG avait plus diminué significativement dans le groupe perindopril-indapamide (–10,1 g/m^2) que dans le groupe énalapril (–1,1 g/m^2) chez tous les patients randomisés. La différence entre les groupes en ce qui concerne la modification de l'IMVG était de –8,3 (IC à 95%(–11,5 à –5,0) p < 0,0001
Un meilleur effet sur l'IMVG a été obtenu avec des doses de perindopril / indapamide plus élevées que celles approuvées pour Preterax 2.5mg / 0,625mg et Preterax 5mg / 1.25mg.

En ce qui concerne la tension artérielle, les différences moyennes estimées entre les groupes dans la population randomisée ont été de –5,8 mmHg (IC à 95% (de –7,9 à –3,7) p < 0,0001) pour la pression systolique et de –2,3 mmHg (IC à 95% (de –3,6 à –0,9) p = 0,0004) pour la pression diastolique, en faveur du groupe perindopril-indapamide.

Liés au perindopril:
Perindopril 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 tachyphylaxie.
L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.
Perindopril 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.

Liés à l'indapamide:
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.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.
En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.
Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.
Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et

l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique
Aucune donnée d'utilisation de Preterax chez les enfants n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Liées à Preterax 5mg / 1,25mg:
La co-administration de perindopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.

Liées au perindopril:

Absorption et biodisponibilité
Après administration orale, l'absorption de perindopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique de perindopril est de 1 heure.
La prise d'aliments diminuant la transformation en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, perindopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

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

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

Elimination
Le perindoprilate 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.

Linéarité/non-linéarité
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de perindopril et son exposition plasmatique.

Populations particulières
Sujets âgés:
L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.

Insuffisance rénale :
Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

En cas de dialyse:
La clairance de dialyse du perindoprilate est de 70 ml/min.

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

Liées à l'indapamide:

Absorption
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.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

Biotransformation et Elimination
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.
Population particulière
Insuffisance rénale :
Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Preterax 5mg / 1,25mg 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 perindopril).
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 perindopril et l'indapamide n'ont pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fertilité n'a pas été pas altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470B)
Maltodextrine
Silice colloidale 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

14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés en pilulier en polypropylène blanc avec un réducteur de débit en polyéthylène et un bouchon opaque blanc contenant un gel dessiccant blanc.
Présentations : 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30, 1 x 50 comprimés
2 x 28, 2 x 30 ou 2 x 50 comprimés
3 x 30 comprimés
10 x 50 comprimés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Servier Benelux S.A.
Chaussée de Mons 1424
1070 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE309136

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : **03/2026**