

ESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament

Fludex 1,5 mg comprimés pelliculés à libération prolongée.

2. Composition qualitative et quantitative

Substance active

Indapamide1,50 mg

Excipients

Qsp un comprimé. (Excipient à effet notoire : Lactose)

3. Forme pharmaceutique et présentation

Comprimé pelliculé à libération prolongée, boîte de 30.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FLUDEX 1,5 mg est indiqué dans l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé par 24 heures de préférence le matin.

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

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

Populations particulières

Insuffisant rénal (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

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

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée

Insuffisant hépatique (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

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

Sujet âgé (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient. Ces patients pourront être traités par FLUDEX 1,5 mg uniquement lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FLUDEX 1,5 mg chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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

Photosensibilité

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

Excipients

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

Précautions d'emploi

Equilibre hydroélectrolytique

- Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques (Cf. « Effets indésirables » et « Surdosage »). Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie, associée à une hypovolémie peut entraîner une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorés peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

- 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 oedèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

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

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

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

- Calcémie

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

- Glycémie

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

- Acide urique

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

- Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 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.

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

- Sportifs

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

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

Association déconseillée

+ Lithium

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments pouvant induire des torsades de pointe

- Classe I antiarythmiques (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Classe III antiarythmiques (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Quelques antipsychotiques :

Phénothiazines (chlorpromazine, cyamemazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluoperazine),

Benzamides (amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride),

Butyrophénones (droperidol, haloperidol),

Autres : bépripil, cisapride, diphemanil, érythromicine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

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

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

Utiliser des substances qui ne présentent pas de risque de torsades de pointe en présence d'une hypokaliémie.

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

Diminution possible de l'effet antihypertenseur de l'indapamide.

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

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

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

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

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

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

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

+ Autres hypokaliémiants

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

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

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

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

+ Digitaliques

L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques.

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

+Allopurinol

L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Associations à prendre en compte

+ Diurétiques hyperkaliémiants (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, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Metformine

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

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

+ Produits de contraste iodés

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

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

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

+ Calcium (sels de)

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

+ Ciclosporine, Tacrolimus

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

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou 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 au cours du troisième trimestre de la grossesse peut réduire la volémie maternelle ainsi que le débit sanguin utéroplacentaire, pouvant être à l'origine d'une ischémie fœto-placentaire et d'un retard de croissance.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides et une hypokaliémie pourraient survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.

L'indapamide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction chez les rats, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet sur la fécondité (Cf. « Données de sécurité préclinique »). Aucun effet n'est attendu sur la fertilité humaine.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

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

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

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement, classés selon les fréquences :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquences
Affections hématologiques et du système lymphatique	agranulocytose	Très rare
	anémie aplasique	Très rare
	anémie hémolytique	Très rare
	leucopénie	Très rare
	thrombocytopénie	Très rare
	hypercalcémie	Très rare

Troubles du métabolisme et de la nutrition	déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Indéterminée
	hyponatrémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Indéterminée
Troubles du système nerveux	vertige	Rare
	fatigue	Rare
	céphalée	Rare
	paresthésie	Rare
	syncope	Indéterminée
Troubles oculaires	myopie	Indéterminée
	vision trouble	Indéterminée
	troubles de la vision	Indéterminée
Affections cardiaques	arythmie	Très rare
	torsade de pointes (potentiellement fatale) (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).	Indéterminée
Affections vasculaires	hypotension	Très rare
Affections gastro-intestinales	vomissement	Peu fréquent
	nausée	Rare
	constipation	Rare
	bouche sèche	Rare
	pancréatite	Très rare
Troubles hépato-biliaires	fonction hépatique altérée	Très rare
	possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (Cf. « Contre-indication » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Indéterminée
	hépatite	Indéterminée
	réactions d'hypersensibilité	Fréquent

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruptions maculopapuleuses	Fréquent
	purpura	Peu fréquent
	angioedème	Très rare
	urticaire	Très rare
	syndrome de Lyell	Très rare
	syndrome de Stevens Johnson	Très rare
	possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant,	Indéterminée
	réactions de photosensibilité (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale	Très rare
Investigations	allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)	Indéterminée
	une élévation de la glycémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Indéterminée
	une élévation de l'uricémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	
	élévation des taux des enzymes hépatiques	Indéterminée

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.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

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

Prise en charge

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

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

DIURETIQUE DU SEGMENT CORTICAL DE DILUTION

Code ATC : C03BA11 (C : Système Cardiovasculaire)

Mécanisme d'action

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

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

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

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

FLUDEX 1,5 mg est présenté sous une forme galénique à libération ralentie, grâce à un système matriciel avec dispersion du principe actif au sein d'un support qui permet une libération ralentie de l'indapamide.

Absorption

La fraction libérée de l'indapamide est rapidement et totalement absorbée par le tractus digestif.

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

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

Il existe une variabilité intra-individuelle.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79%.

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

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

Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation.

Métabolisme

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

Populations à risque

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les tests réalisés sur l'indapamide n'ont pas montré de propriétés mutagènes ou cancérigènes.

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

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité.

La fertilité n'est pas altérée chez les rats, mâles ou femelles.

6. Données pharmaceutiques

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2 Durée de conservation

2 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

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

6.4. Nature du conditionnement primaire

Comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes thermoformées PVC/Alu

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. Conditions de prescription et de délivrance

Liste II

8. Titulaire de l'AMM au Maroc

SERVIER MAROC

Imm. ZEVACO, lot FATH 4

Bd Abdelhadi BOUTALEB, 20180

Casablanca