ANSM - Mis à jour le : 18/05/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril..... 3,395 mg
Sous forme de périndopril arginine..... 5,0 mg
Indapamide..... 1,25 mg

Pour un comprimé pelliculé

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. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé pelliculé de BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé 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. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec PRETERAX 2,5 mg/ 0,625 mg, comprimé pelliculé (si ce dosage est disponible sur le marché).

Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg, comprimé pelliculé 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.

Insuffisant rénal (voir rubrique 4.4)

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), 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.

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de périndopril arginine / indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Liées au périndopril :

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Antécédent d'angioedème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.4).
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg 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 par sacubitril/valsartan, le traitement contenant du périndopril 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 au principe actif ou aux autres sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hypokaliémie.

Liées au BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg :

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

En raison du manque de données, BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez :

- Les patients dialysés.
- Les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Communes au périndopril et à l'indapamide

Lithium

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

Liées au périndopril :

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.

Epargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril avec un épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

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

Un angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont le périndopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angioedème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes. La fréquence d'angioedèmes rapportés chez les patients noirs recevant des IEC est plus élevée que chez les patients non-noirs.

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

Un angioedème 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 angioedème 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'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'association de périndopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par périndopril 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 l'EPN (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'angio-œdème (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. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin).

Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures, 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 lipoprotéines de basse densité (LDL)

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

Patients hémodialysés

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

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

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

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique

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

Photosensibilité

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

recommandé de protéger les zones exposées du soleil et des UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/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 patients, 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 du 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 périndopril et d'indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier du potassium plasmatique doit être effectué.

Excipients ayant un effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Quantité de sodium

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

Liées au périndopril :

Toux

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

Population pédiatrique

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

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

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Parfois elle peut être aiguë lors de sa survenue et, bien que rarement, elle peut apparaître dans un délai variable.

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

Sujet âgé

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

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 d'une intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.

Si BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

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. Il ne faut 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 sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC (voir rubrique 4.5).

Particularités ethniques

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

Intervention chirurgicale/Anesthésie

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

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique

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

Insuffisance hépatique

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

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril, les 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, autres IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, acide acétylsalicylique ? 3g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et 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, et 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 provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entrainer une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlores 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. 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 ces cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

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

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 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 accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques :

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

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft :

Cl_{cr} = (140 - âge) $\times$ poids/0,814 $\times$ 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 aigu 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 conduire à une perte de la vision permanente. Le traitement initial consiste à arrêter le médicament 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 A L'INDAPAMIDE

Associations déconseillées

- **Lithium**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur, si nécessaire.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris l'acide acétylsalicylique ? 3g/jour)**

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale.

L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations à prendre en compte

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

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

LIEES 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'angio-œdème**

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (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 périndopril. Le traitement contenant du périndopril 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'angio-œdème (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 le BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg. 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 et le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant 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 BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être 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 la 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 la 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 (angioedème).

- **Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : triamtérène, amiloride,), potassium (sels de)**

Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril et de ces médicaments 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 faisant l'objet de précautions d'emploi ».

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Antidiabétiques (insuline, 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 périndopril.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une 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 augmentée progressivement.

Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, 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 et 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 à prendre en compte

- **Antihypertenseurs et vasodilatateurs**

La prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la trinitrine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

- **Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, 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.

- **Sel d'or**

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

concomitante.

LIEES A L'INDAPAMIDE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **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 tels que, sans s'y limiter :

- antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (ex : amiodarone, dofétilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ;
- certains antipsychotiques
- phénothiazines (ex : chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine),
- benzamides (ex : amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
- butyrophénones (ex : dropéridol, halopéridol),
- autres antipsychotiques (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, si besoin, correction ; 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.

Associations à prendre en compte

- **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, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- **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

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse.

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg n'est pas recommandé pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

Liés au périndopril :

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le

traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

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

Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Liés 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 et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie fœto-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

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

Liés au périndopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Liés 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 auxquels ont été associés une diminution ou même une abolition de la lactation pendant la période d'allaitement.

L'indapamide n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Liés au périndopril et à l'indapamide

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles et mâles (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

Liés au périndopril, à l'indapamide et à BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg:

Les deux principes actifs, pris séparément ou associés dans BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines mais des réactions

individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Quatre pour cent des patients traités par BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie,

- avec l'indapamide : l'hypokaliémie, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM et classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence Indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence Périndopril	Indap
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare	-
	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	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

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence Périndopril	Indap
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	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 fréque
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
	Hypercalcémie	-	Très rare
	Hypokaliémie (voir rubrique 4.4)	-	Fréquent
Affections psychiatriques	Changement d'humeur	Peu fréquent	-
	Dépression	Peu fréquent*	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
Affections du système nerveux	Confusion	Très rare	-
	Sensations vertigineuses	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-
	Syncope	Peu fréquent*	Indétermin
	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).	-	Indétermin
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent	Indétermin
	Myopie (voir rubrique 4.4)	-	Indétermin
	Glaucome aigu à angle fermé	-	Indétermin

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence Périndopril	Indap
Épanchement choroïdien		-Indéterminée	
Vision trouble		-Indéterminée	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angor (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)	-	Indétermin
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique4.4)	Fréquent	Très rare
Affections vasculaires	Vascularite	Peu fréquent*	-
	Bouffée congestive	Rare*	-
	Syndrome de Raynaud	Indéterminée	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-
	Pneumopathie à éosinophiles	Très rare	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rare
	Vomissements	Fréquent	Peu fréque
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Indétermin

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence Périndopril	Indap
Anomalies de la fonction hépatique		-Très rare	
	Prurit	Fréquent	-
	Rash	Fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Purpura	-	Peu fréque
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Indétermin
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-
	Aggravation du psoriasis	Rare*	-
	Erythème multiforme	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare
	Contractures musculaires	Fréquent	Indétermin
	Possibilité d’une aggravation d’un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Indétermin
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Peu fréquent*	-
	Myalgie	Peu fréquent*	Indétermin
	Faiblesse musculaire	-	Indétermin
	Rhabdomyolyse	-	Indétermin
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 fréque
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-
	Malaise	Peu fréquent*	-
	Œdème périphérique	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent*	-

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence Périndopril	Indap
Fatigue		-Rare	
	Augmentation de l’urée sanguine.	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatininémie.	Peu fréquent	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Indétermin
Investigations	Diminution de l’hémoglobine et de l’hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Elévation de la glycémie	-	Indétermin
	Elévation de l'uricémie	-	Indétermin
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indétermin
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, sensations vertigineuses, 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 périndoprilate, forme active du périndopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg est l'association de périndopril, sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé.

Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive des deux produits associés.

Mécanisme d'action

Lié à BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg:

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Lié au périndopril :

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

Il en résulte :

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

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

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

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge,

- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

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

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et 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

Liés à BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg :

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg 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 échappement ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

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

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m^2) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m^2) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de -8,3 g/m^2 (IC95% (-11,5, -5,0), p0,0001).

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint avec des doses de périndopril / indapamide plus élevées que celles de PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg et de BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de -5,8 mmHg (IC95% (-7,9, -3,7), p0,0001) pour la pression artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

Liés au périndopril :

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

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

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

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

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

Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques du système artériel et entraîne une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

Liés à l'indapamide :

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.

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

Il réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

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

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 un ARA II chez des patients diabétiques de type 2, atteints d'une insuffisance rénale chronique, de troubles cardio-vasculaires ou des deux. 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 BIPRETERAX chez les enfants n'est disponible.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liées à BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg :

La co-dministration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur prise séparée.

Liées au périndopril :

Absorption et biodisponibilité

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

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril 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 périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.

Biotransformation

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

Elimination

Le périndoprilate 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 périndopril et son exposition plasmatique.

Populations particulières

Sujets âgés :

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.

Insuffisants rénaux :

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 périndoprilate est de 70 ml/min.

Pour les patients atteints de cirrhose :

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

Liées à l'indapamide :

Absorption

L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.

Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit.

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.

Populations particulières

Insuffisants rénaux :

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport au périndopril).

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

Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique ou cancérogène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fécondité n'a pas été pas altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés en pilulier en polypropylène blanc avec un réducteur de débit en polyéthylène de basse densité et un bouchon opaque blanc en polyéthylène de basse densité contenant un gel dessiccant blanc.

Boîte de 1 pilulier de 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés.

Boîte de 2 piluliers de 28, 30 ou 50 comprimés.

Boîte de 3 piluliers de 30 comprimés.

Boîte de 10 piluliers de 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LES LABORATOIRES SERVIER
50, RUE CARNOT
92284 SURESNES CEDEX

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

- 34009 378 236 8 5 : 14 comprimés en pilulier (Polypropylène)

- 34009 378 237 4 6 : 20 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 34009 378 238 0 7 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 378 239 7 5 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 2.
- 34009 378 240 5 7 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 378 241 1 8: 30 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 2.
- 34009 378 242 8 6 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 3.
- 34009 378 243 4 7 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 570 436 1 2 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 2.
- 34009 570 437 8 0 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène). Boîte de 10.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.