

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

[Serinxam® 5 mg/1,25 mg/5 mg, comprimés pelliculés]

[Serinxam® 10 mg/2,5 mg/10 mg, comprimés pelliculés]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[Un comprimé pelliculé contient 3,395 mg de périndopril (correspondant à 5 mg de périndopril arginine), 1,25 mg d'indapamide et 6,935 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5 mg d'amlodipine)].

[Un comprimé pelliculé contient 6,790 mg de périndopril (correspondant à 10 mg de périndopril arginine), 2,5 mg d'indapamide et 13,870 mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10 mg d'amlodipine)].

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Serinxam 5/1,25/5 mg : comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 9,75 mm de long et 5,16 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.

Serinxam 10/2,5/10 mg : comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2 mm de long et 6,46 mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Serinxam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/ indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé pelliculé de Serinxam par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément.

Populations particulières

Insuffisant rénal (voir rubriques 4.3 et 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), Serinxam 10 mg/2,5 mg/5 mg et Serinxam 10 mg/2,5 mg/10 mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre.

Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium.

L'utilisation concomitante du périndopril avec l'aliskiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

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

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Serinxam doit être administré avec précaution, car il n'existe pas encore de recommandations posologiques pour l'amlodipine.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4)

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Le sujet âgé doit être traité avec Serinxam selon sa fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Serinxam 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

- Patients dialysés ;
- Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 mL/min) pour les dosages de Serinxam contenant 10 mg de périndopril et 2.5mg d'indapamide (c'est à dire : Serinxam 10 mg/2,5 mg/10 mg) ;
- Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Antécédent d'angioedème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4);
- Angioedème héréditaire ou idiopathique ;
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- Allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- Encéphalopathie hépatique ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Hypokaliémie ;
- Hypotension sévère ;
- Etat de choc, incluant le choc cardiogénique ;
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex. : sténose aortique de degré élevé) ;
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde ;
- L'association de Serinxam à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante 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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toutes les mises en garde relatives à chacun des composants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe Serinxam.

Mises en garde spécialesLithium

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

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.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril avec un diurétique 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 du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections graves, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si 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 rubrique 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/ angio-œdème

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 périndopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'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'angio-œdème rapportés est plus élevée chez les patients noirs 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) ; certains n'étaient pas précédés 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'autres inhibiteurs de la NEP (par exemple : racécadotril) avec un IEC peut également accroître le risque d'angioedème (voir rubrique 4.5). Par conséquent, une évaluation prudente du rapport bénéfice / risque est nécessaire avant d'initier un traitement avec des inhibiteurs de la NEP (par exemple racécadotril) chez des patients recevant du périndopril.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple: sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angioedème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

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

Hyperaldostérionisme primaire

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

Encéphalopathie hépatique

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient durant 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 aux rayons UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Fonction rénale

- 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 < 60 mL/min), le traitement est contre-indiqué avec les dosages de Serinxam contenant 10 mg de périndopril et 2,5 mg d'indapamide (c'est à dire: Serinxam 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin rénal témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants.
Chez ces patients, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Une insuffisance rénale a pu être rapportée essentiellement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une insuffisance rénale sous-jacente avec sténose de l'artère rénale.
Ce médicament n'est habituellement pas recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique.
- Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...) : une stimulation marquée du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée avec le périndopril en particulier survenant lors de déplétions hydrosodées marquées (régime pauvre en sel strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la pression artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascite.
Le blocage de ce système par un IEC peut donc causer, en particulier lors de la première administration et pendant les deux premières semaines du traitement, une chute brutale de la pression artérielle et/ou une élévation de la créatininémie, traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Cela peut parfois survenir de façon aiguë à tout moment du traitement, bien que cela soit rare. Dans de tels cas, le traitement doit être initié à un dosage plus faible et augmenté progressivement. Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale, une chute importante de la pression sanguine pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
- 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 au début du traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Cela peut entraîner 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.
- L'amlodipine peut être utilisée à des doses normales chez les insuffisants rénaux. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas liées au degré d'insuffisance rénale.
- L'effet de Serinxam n'a pas été évalué en cas de dysfonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, les doses de Serinxam doivent correspondre à celles de chaque composant pris séparément.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrique

- Il existe un risque de brusque hypotension en présence d'une déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique, 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 ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après avoir rétabli une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, le traitement peut être repris à dose réduite ou avec un seul des composants.

- La diminution de la natrémie peut être initialement asymptomatique et il est donc essentiel de procéder à des examens réguliers. Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les patients cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hypo natrémie, aux conséquences parfois graves. Une hyponatrémie associée à une hypovolémie peut être responsable de déshydratations et d'hypotensions orthostatiques. La perte concomitante d'ions chlorures peut mener à une alcalose métabolique compensatoire secondaire : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.

Kaliémie

- L'association d'indapamide avec le périndopril et l'amlodipine ne permet pas d'éviter la survenue d'une hypokaliémie, en particulier chez les patients diabétiques ou les insuffisants rénaux. Comme pour toute association d'un diurétique à un agent antihypertenseur, une surveillance régulière de la kaliémie doit être réalisée.
- Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril. Les facteurs de risque d'une hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex. : spironolactone, eplérénone, triamterène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ; ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie (par ex. : héparine, co-trimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprim/sulfaméthoxazole). 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 provoquer des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).
- 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 haut risque tels que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédiqués ou non, les patients cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques. Chez ces patients, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogène. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, et en particulier de torsades de pointes, potentiellement fatales. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de la kaliémie doit être effectué au cours de la 1^{ère} semaine qui suit l'instauration du traitement. La constatation d'une kaliémie basse nécessite sa correction.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne (voir rubrique 4.8).

Hypertension rénovasculaire

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

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

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par sa persistance et 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 IEC s'avérerait indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

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 faible posologie.

Crise hypertensive

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine dans le traitement des crises hypertensives n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque

Les patients ayant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo. Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite. Un traitement par bêtabloquants chez les patients hypertendus présentant une insuffisance coronarienne ne doit pas être arrêté : l'IEC doit être ajouté au bêtabloquant.

Sténose de la valve mitrale ou aortique/cardiomyopathie hypertrophique

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

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à une augmentation de la kaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.

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

Il est important chez les diabétiques de contrôler la glycémie notamment en présence d'une kaliémie basse.

Particularités ethniques

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

Intervention chirurgicale/Anesthésie

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

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 IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) sont plus élevées chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique; les doses recommandées n'ont pas été établies. L'amlodipine doit donc être débutée à la dose la plus faible et être administrée avec précaution tant au début du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une adaptation lente des doses et une surveillance attentive peuvent être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les effets de Serinxam n'ont pas été évalués en cas de dysfonctionnement hépatique. Compte tenu des effets de chacun des composants de cette association, Serinxam est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée devront être traités avec précaution.

Acide urique

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

Sujet âgé

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

Chez le sujet âgé, l'augmentation de la posologie d'amlodipine doit être faite avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients

Teneur en sodium

SERINXAM contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé et peut donc être considéré comme dépourvu de sodium.

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

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 entraînant une hyperkaliémie

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, les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprim. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) :

Aliskiren : chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente.

Traitements par circulation extra-corporelle : Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant 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'un risque de réactions anaphylactoïdes (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.

Sacubitril/valsartan : L'utilisation concomitante de périndopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angioedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril. Le traitement par périndopril ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations déconseillées :

Composant	Produit pour lequel une interaction est connue	Autres interactions médicamenteuses
périndopril / indapamide	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).
	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).
périndopril	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 aiguë) 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 .
	estramustine	Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angioedème).
	Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride,...), potassium (sels de)	Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du 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 ».
	Cotrimoxazole (triméthoprimé/sulfaméthoxazole)	Les patients traités de façon concomitante avec du cotrimoxazole (triméthoprimé/sulfaméthoxazole) peuvent avoir un risque plus élevé d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).
amlodipine	dantrolène (perfusion)	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux associés à une hyperkaliémie ont été observés après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de développer une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
	Pamplemousse ou jus de pamplemousse	La biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une majoration des effets hypotenseurs.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:

<i>Composant</i>	<i>Produit pour lequel une interaction est connue</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
périndopril / indapamide	baclofène	Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses)	Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que 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 de détérioration 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 préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec précaution, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, à l'instauration du traitement concomitant, puis périodiquement.
périndopril	Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux)	Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant 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.
		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 éventuel 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.
	Diurétiques non-épargneurs de potassium	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 et augmenté 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.

<i>Composant</i>	<i>Produit pour lequel une interaction est connue</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
	Diurétiques épargneurs de potassium (eplérénone, spironolactone)	Avec l'eplérénone ou la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC : Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
	Racécadotril	Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angioedèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).
	Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)	Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angioedème (voir rubrique 4.4).
indapamide	Médicaments induisant des torsades de pointes	En raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointes comme : - les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; - les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ; - certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; - autres substances (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'intervalle QT
	amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), 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 traitement par digitaliques. Utiliser des laxatifs non stimulants
	Digitaliques	L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et de l'ECG et, si nécessaire, reconsidérer le traitement.
	Allopurinol	L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

<i>Composant</i>	<i>Produit pour lequel une interaction est connue</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
amlodipine	Inducteurs du CYP3A4	Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [<i>hypericum perforatum</i>]).
	Inhibiteurs du CYP3A4	L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil, ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement posologique pourront être nécessaires. Le risque d'hypotension est augmenté chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine et de l'amlodipine. Une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est associée à la clarithromycine.

Associations à prendre en compte :

<i>Composant</i>	<i>Interaction connue avec le produit cité</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
périndopril / indapamide / amlodipine	Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques	Effet antihypertenseur augmenté et risque majoré d'hypotension orthostatique (effet additif)
	Autres agents antihypertenseurs	La prise d'autres médicaments antihypertenseurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle
	Corticostéroïdes, tétracosactide	Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticostéroïdes).
périndopril	Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs	L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou de tout autre vasodilatateur, peut réduire la pression artérielle.
	allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procainamide	Une administration concomitante avec des IEC peut entraîner un risque accru de leucopénie

<i>Composant</i>	<i>Interaction connue avec le produit cité</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
	Anesthésiques	Les IEC peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques.
	Diurétiques (thiazidiques ou de l'anse)	Un traitement diurétique antérieur à forte dose peut provoquer une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par du périndopril.
	Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)	Augmentation du risque d'angioedème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.
	Sympathomimétiques	Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
	Or	Des réactions nitritoides (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un traitement concomitant par IEC (dont le périndopril).
indapamide	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/L (135 µmol/L) chez l'homme et 12 mg/L (110 µmol/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.
	calcium (sels de)	Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium
	ciclosporine	Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
amlodipine	atorvastatine, digoxine, warfarine	Dans les études cliniques d'interactions, les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, de la digoxine ou de la warfarine n'ont pas été modifiées par l'amlodipine.
	Tacrolimus	Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

<i>Composant</i>	<i>Interaction connue avec le produit cité</i>	<i>Autres interactions médicamenteuses</i>
	Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)	Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine étant un inhibiteur faible du CYP3A, elle peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante.
	Ciclosporine	Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.
	simvastatine	L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des trois substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Serinxam n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. Serinxam est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

Serinxam est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est la raison pour laquelle il sera nécessaire d'interrompre l'allaitement, ou d'interrompre le traitement par Serinxam en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse :

Lié au périndopril :

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une légère augmentation du risque de malformation congénitale 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 grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (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 un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Lié à l'indapamide :

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

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Lié à l'amlodipine :

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

Allaitement :

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

Lié au périndopril :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, le périndopril 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.

Lié à l'indapamide :

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

L'indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques qui sont impliqués dans la réduction ou même la suppression de lait au cours de l'allaitement.

Lié à l'amlodipine :

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.

Fertilité :

Lié au périndopril et à l'indapamide:

Les études toxicologiques sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez des rats femelles et mâles . Aucun effet sur la fécondité humaine n'est attendu.

Lié à l'amlodipine :

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude sur les effets de Serinxam sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Le périndopril et l'indapamide ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, une lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants : étourdissements, céphalées, paresthésie, , somnolence, dysgueusie, troubles visuels, diplopie, acouphènes, vertiges, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, perturbations du transit intestinal), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, oedème des chevilles, asthénie, oedème et fatigue.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le périndopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	-
	Anémie aplasique	-	Très rare	-
	Pancytopenie	Très rare	-	-
	Leucopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare	-
Affections du système immunitaire	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare	Très rare
	Hypersensibilité	-	Peu fréquent	Très rare
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*	Indéterminée	-
	Hyperglycémie	-	-	Très rare
	Hypercalcémie	-	Très rare	-
	Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Indéterminée	-
Affections psychiatriques	Insomnie	-	-	Peu fréquent
	Humeur modifiée (dont anxiété)	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Dépression	-	-	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-	-
	Etat confusionnel	Très rare	-	Rare
Affections du système nerveux	Etourdissements	Fréquent	-	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Rare	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent	Rare	Peu fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
				-
	Somnolence	Peu fréquent*	-	Fréquent
	Hypoesthésie	-	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	Fréquent	-	Peu fréquent
	Tremblement	-	-	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent*	Indéterminée	Peu fréquent
	Hypertonie	-	-	Très rare
	Neuropathie périphérique	-	-	Très rare
	Trouble extrapyramidal (syndromes extrapyramidaux)	-	-	Indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Possibilité de début d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique	-	Indéterminée	-
Affections oculaires	Troubles de la vision	Fréquent	Indéterminée	fréquent
	Diplopie	-	-	fréquent
	Myopie	-	Indéterminée	-
	Vision trouble	-	Indéterminée	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Fréquent	-	Peu fréquent
	Vertiges	Fréquent	Rare	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent*	-	-
	Angor (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare	Peu fréquent
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	Très rare
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée	-
Affections vasculaires	Bouffée congestive	-	-	Fréquent
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*		Très rare
	Syndrome de Raynaud	Indéterminé	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-	Peu fréquent
	Dyspnée	Fréquent	-	fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent	-	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	-	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Rare	fréquent
	Diarrhée	Fréquent	-	fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	-	fréquent
	Nausées	Fréquent	Rare	Fréquent
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Modifications du transit intestinal	-	-	fréquent
	Hyperplasie gingivale	-	-	Très rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare	Très rare
	Gastrite	-	-	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Indéterminée	Très rare
	Ictère	-	-	Très rare
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare	-
		-		-
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Prurit	Fréquent	-	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	-	Peu fréquent
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent	-
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Alopécie	-	-	Peu fréquent
	Purpura	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Décoloration de la peau	-	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Exanthème	-	-	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Indéterminée (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Aggravation du psoriasis	Rare	-	-
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-	-
	Erythème multiforme	Très rare	-	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	Très rare
	Dermatite exfoliatrice	-	-	Très rare
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare	Indéterminée
	Œdème de Quincke	-	-	Très rare
		-		-
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Contractures musculaires	Fréquent	-	fréquent
	Gonflement des chevilles	-	-	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Myalgie	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Dorsalgie	-	-	Peu fréquent
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Indéterminée	-
Affections rénales et urinaires	Troubles mictionnel	-	-	Peu fréquent
	Nycturie	-	-	Peu fréquent
	Pollakiurie	-	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Très rare	-	-
	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Gynécomastie	-	-	Peu fréquent
Troubles	Asthénie	Fréquent	-	fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe généraux et anomalies au site d'administration	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Indapamide	Amlodipine
	Fatigue	-	Rare	Fréquent
	Œdème	-	-	Très Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Douleur	-	-	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Peu fréquent*	-	-
	Pyrexie	Peu fréquent*	-	-
Investigations	Augmentation du poids	-	-	Peu fréquent
	Diminution du poids	-	-	Peu fréquent
	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	-	-
	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent*	-	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Indéterminée	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	-
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée	-
	Elévation de la glycémie	-	Indéterminée	-
	Elévation de l'uricémie	-	Indéterminée	-
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).

Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportés avec d'autres IEC. Le SIADH peut être considéré comme une complication très rare mais cependant possible d'un traitement par IEC, dont le périndopril.

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

Aucune information n'est disponible en cas de surdosage de Serinxam chez l'homme.

Concernant l'association périndopril/indapamide:

Symptômes

Pour l'association périndopril/indapamide, l'effet indésirable le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, étourdissements, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (natrémie et kaliémie basses) peuvent survenir.

Traitement

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 en décubitus du patient, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de solution 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).

Concernant l'amlodipine :

Symptômes

Pour l'amlodipine, l'expérience d'un surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

Traitement

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'amlodipine, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), associations. IEC, bloqueurs des canaux calciques et diurétiques.

Code ATC : C09BX01

Serinxam associe trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez le patient hypertendu. Le périndopril sel d'arginine est un IEC, l'indapamide est un diurétique de type chlorosulphamoyl et l'amlodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines.

Les propriétés pharmacologiques de Serinxam sont dérivées de celles de chacun de ces composants pris séparément. De plus, l'association périndopril/indapamide produit une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Mécanisme d'action

Lié au périndopril :

Le pPérindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice, et stimulant d'une part 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 pPérindopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites étant inactifs.

Le pPérindopril 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 :

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.

Lié à l'amlodipine :

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Effets pharmacodynamiques

Liés à Périndopril/indapamide :

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, l'association périndopril/indapamide exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée et debout. 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.

Liés à périndopril :

Périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, 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 à 6 heures après une prise unique et se maintient 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 pPérindopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices et restauratrices des qualités élastiques des gros troncs artériels. Il 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 additive.

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 auxquelles ses propriétés diurétiques sont minimales.

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

Lié à l'amlodipine :

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

- l'amlodipine dilate les artéioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène;

- le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artéioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne d'amlodipine permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Efficacité et sécurité clinique

L'effet de Serinexam sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié.

Liées à périndopril/indapamide :

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m² chez l'homme et > 100 g/m² chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril tert-butylamine 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34% des sujets sont restés traités avec périndopril tert-butylamine 2 mg (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20% avec énalapril 10 mg).

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

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint à la dose de périndopril 8 mg (soit 10 mg de périndopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

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

L'étude ADVANCE, étude multicentrique, internationale, randomisée, à 2x2 facteurs avait pour objectif de déterminer les bénéfices d'une diminution de la pression artérielle avec l'association fixe

périndopril/indapamide en comparaison à un placebo en complément d'un traitement standard actuel (comparaison en double aveugle) et ceux d'une stratégie de contrôle intensif du glucose par le gliclazide à libération modifiée (HbA1c cible de 6,5 % ou moins) en comparaison à un contrôle standard du glucose (méthode PROBE [étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle]) sur les événements macrovasculaires ou microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

Le critère de jugement principal représentait un composite des événements majeurs macrovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-mortel, accident vasculaire cérébral non mortel) et microvasculaires (apparition ou aggravation d'une néphropathie et rétinopathie). Au total, 11140 diabétiques de type 2 (valeurs moyennes : âge 66 ans, IMC 28 kg/m², diabète diagnostiqué depuis 8 ans, HbA1c 7,5 % et PAS/PAD 145/81 mmHg) ont pris part à l'étude. 83% d'entre eux étaient hypertendus, 32% et 10% présentaient respectivement des antécédents de maladie macro ou microvasculaire et 27% avaient une microalbuminurie. Les traitements associés incluaient des antihypertenseurs (75 %), des agents hypolipémiants (35 %, principalement des statines 28%), de l'aspirine ou d'autres antiplaquettaires (47 %).

Après une période de pré-inclusion de 6 semaines sous périndopril/indapamide en ouvert et un traitement hypoglycémiant habituel, les patients ont été randomisés au placebo (n=5571) ou à l'association périndopril/indapamide (n=5569).

Après une période de suivi moyenne de 4,3 ans, le traitement basé sur le périndopril/indapamide a montré une diminution significative du risque relatif de 9% du critère de jugement principal (IC à 95% [0,828;0,996], p=0,041).

Ce bénéfice est dû à une diminution significative du risque relatif de 14 % de la mortalité totale (IC 95% [0,75;0,98], p=0,025), de 18 % des décès cardiovasculaires (IC 95 %, [0,68;0,98], p=0,027) et de 21 % de l'ensemble des événements rénaux (IC 95% [0,74;0,86], p<0,001) dans le groupe périndopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Dans le sous-groupe d'intérêt des patients hypertendus, une diminution du risque relatif de 9 % des événements majeurs combinés micro et macrovasculaires a été observée dans le groupe périndopril/indapamide par rapport au groupe placebo (IC 95% [0,82;1,00], p=0,052).

Une diminution significative du risque relatif de 16 % de la mortalité totale (IC 95% [0,73;0,97], p=0,019), de 20 % des décès cardiovasculaires (IC 95 %, [0,66;0,97], p=0,023) et de 20 % des événements rénaux totaux (IC 95 % [0,73 ;0,87], p<0,001) a également été notée dans le groupe périndopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Les bénéfices de la diminution de la pression artérielle étaient indépendants de ceux observés avec la stratégie de contrôle intensif du glucose.

Liées à l'amlodipine :

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial- Étude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbidité et la mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (inhibiteur de l'ECA) comme traitement de première intention par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal composite a regroupé les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC à 95 % (0,90 à 1,07) ; p = 0,65. Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % versus 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC à 95 % [1,25 à 1,52] ; p < 0,001). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité de toute cause entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC à 95 % [0,89 à 1,02] ; p = 0,20.

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 atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée disponible pour l'utilisation de Serinexam chez l'enfant.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Serinexam dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique hypertendue (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Liées à Serinexam :

La co-administration de périndopril/indapamide et d'amlodipine ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques par comparaison à leur administration 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 (Périndopril est une prodrogue et le périndoprilate est son métabolite actif). La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure. La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Distribution

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 L/kg pour la forme libre du 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 pPérindopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27%. En plus du périndoprilate actif, 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 spécifiques

- 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 du périndoprilate est de 70 mL/min.
- Pour les patients atteints de cirrhose : Les cinétiques de périndopril sont modifiées, 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 est atteint chez l'homme environ une heure après l'administration orale du produit.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

Biotransformation et élimination

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 spécifiques

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

Liées à l'amlodipine :

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %.

La biodisponibilité n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Distribution

Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans l'urine.

Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière.

Populations spécifiques :

- Utilisation chez le sujet âgé : le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les

patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

- Utilisation chez le patient insuffisant hépatique : Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Périndopril :

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études in vitro ou in vivo.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

Indapamide :

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 tests de mutagénicité et de carcinogénicité de l'indapamide sont négatifs.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité chez le rat, la souris et le lapin.

La fécondité n'a subi aucun effet, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

Périndopril/indapamide :

L'association périndopril/indapamide 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, carcinogène ou tératogène.

Amlodipine :

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans lequel les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basé en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Des rats et des souris ayant reçu l'amlodipine par voie orale pendant deux ans, à des concentrations calculées pour atteindre des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois* la dose clinique

maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Composé carbonate de calcium-amidon : carbonate de calcium 90 %, amidon de maïs pré-gélatinisé 10 %, Cellulose microcristalline (E460), Croscarmellose sodique (E468), Stéarate de magnésium (E572), Silice colloïdale anhydre, Amidon pré-gélatinisé.

Pelliculage :

Glycérol (E422), Hypromellose 6CP (E464), Macrogol 6000, Stéarate de magnésium (E572), Dioxyde de titane (E 171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés pelliculés dans un pilulier en polypropylène muni d'un réducteur de débit en polyéthylène basse densité et d'un bouchon en polyéthylène basse densité contenant un agent dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Les Laboratoires Servier, France

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Aout 2019