

ADEX



Résumé des Caractéristiques du Produit

ADEX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADEX 2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe Actif :

Indapamide..... 2.500mg

Excipients :

Carboxymethylamidon Sodique 4.00mg

Lactose Monohydrate 82.75mg

Stearate de Magnésium 0.75mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale: 1 comprimé par 24 heures, de préférence le matin.

Dans l'hypertension artérielle, la posologie ne doit pas dépasser 2,5 mg/jour (augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère.
- Encéphalopathie hépatique.
- Contre-indications relatives: associations avec le lithium et les médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques.

ADEX

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

- Equilibre hydroélectrolytique

✓ Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, *a fortiori* dénutris, et les cirrhotiques.

✓ Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie ($< 3,5$ mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

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

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires.

Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction.

✓ Calcémie

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

- Glycémie

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

- Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée: la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

- Fonction rénale et diurétique

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft* :

* $CL_{Cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie avec}$

- L'âge exprimé en années,
- Le poids en kg,
- La créatininémie en micromol/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 aggraver une insuffisance rénale préexistante.

- Associations antihypertensives

Il est conseillé de réduire la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

- Sportifs

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

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

Associations déconseillées

+ Lithium

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

+ Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, buprénorphine, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terféridine, vincamine)

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

ADEX

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ A.I.N.S. (voie générale), salicylés à forte dose

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire). Hydrater le malade; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Autres hypokaliémiants: amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

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

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

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

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

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

+ Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, triamterène)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG, et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

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

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

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

- Soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'I.E.C. et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire;

- Soit administrer des doses initiales réduites de l'I.E.C. et suivre une progression lente.

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

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

ADEX

+ Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes: antiarythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, brétylium, sotalol)

Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).

Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction: surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

+ Metformine

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

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

+ Produits de contraste iodés

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

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

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

+ 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.

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'administration de diurétiques thiazidiques et apparentés doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des œdèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie fœtoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

Allaitement

En raison du manque de données concernant le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

ADEX

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont la plupart dose-dépendants et peuvent être réduits par la recherche de la dose minimale efficace.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent entraîner:

Au plan biologique

- Une déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave dans certaines populations à risque. Au cours des essais cliniques menés avec l'indapamide à 2,5 mg, il a été observé, dans certains cas, une baisse de la kaliémie après 4 à 6 semaines de traitement qui concerne 25% des patients pour une kaliémie < 3,4 mmol/l et 10% des patients pour une kaliémie < 3,2 mmol/l. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie est de 0,41 mmol/l.
- Une hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice: l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
- Une élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement: l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques.
- Des troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique.
- Hypercalcémie exceptionnelle.

Au plan clinique

- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique.
- Réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques, chez des sujets prédisposés aux manifestations allergiques et asthmatiques.
- Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés peu fréquemment.
- Eruptions maculopapuleuses, purpura, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant.
- Nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, sécheresse buccale, rarement constatés et cédant le plus souvent à une réduction de posologie.
- Exceptionnellement, pancréatite.

4.9. Surdosage

L'indapamide n'a pas montré de toxicité jusqu'à 40 mg soit 16 fois la dose thérapeutique. Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le/ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIHYPERTENSEUR DIURETIQUE

(C03BA11: système cardio-vasculaire)

L'indapamide est un diurétique sulfamidé, apparenté sur le plan pharmacologique aux diurétiques thiazidiques.

Mécanisme d'action :

L'indapamide 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. Son activité antihypertensive apparaît à des doses où n'apparaissent que faiblement ses propriétés diurétiques.

D'autre part, il a pu être objectivé un maintien de cette activité antihypertensive chez l'hypertendu fonctionnellement anéphrique.

Comme d'autres diurétiques, le mécanisme de l'action vasculaire de l'indapamide semble impliquer:

- Une réduction de la contractilité de la fibre musculaire lisse vasculaire en rapport avec une modification des échanges ioniques transmembranaires essentiellement calciques,
- Une stimulation de la synthèse de la prostaglandine PGE2 et de la synthèse de la prostacycline PGI2 vasodilatatrice et anti-agrégante plaquettaire. Comme d'autres diurétiques, il réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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.

Il existe un plateau de l'effet thérapeutique 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.

ADEX

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de l'indapamide est élevée (93%).

Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (T_{max}) varie entre 1 et 2 heures après une dose de 2,5 mg.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 75%.

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

L'administration répétée d'indapamide augmente le niveau des concentrations plasmatiques à l'équilibre (plateau) par rapport à une administration unique, mais ce plateau reste stable au cours du temps, traduisant l'absence d'accumulation.

Elimination

La clairance rénale représente 60 à 80% de la clairance totale.

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 5%, l'Indapamide étant principalement excrété sous forme de métabolites.

Insuffisant rénal

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon Sodique

Lactose Monohydrate

Stearate de Magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

60 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

ADEX

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, comprimés sous plaquette thermoformée en Alu/Alu.

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 MédiS

Route de Tunis – Km 7 – BP 206 – 8000 Nabeul – Tunisie

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

9233261

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

Date De Première Autorisation : 06/02/2003

Premier Renouvellement De L'autorisation : 06/02/2008

Deuxième Renouvellement De L'autorisation : 06/02/2013

Troisième Renouvellement De L'autorisation : 06/02/2018

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.