

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRANDOLAPRIL VIATRIS 2 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 2,00 mg de trandolapril.

Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 24 mg de lactose monohydraté.

Chaque gélule contient 1,26 mg de Jaune Orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Chaque gélule contient une poudre blanche.

Gélule rouge clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle légère ou modérée.

Dysfonction ventriculaire gauche post-infarctus du myocarde.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Hypertension artérielle :

Chez les adultes non traités par diurétiques, en l'absence d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance hépatique ou rénale, la posologie initiale recommandée est de 0,5 mg une fois par jour. Seul un petit nombre de patients répond à une dose de 0,5 mg. La posologie doit être doublée progressivement toutes les 2 à 4 semaines, en se basant sur la réponse du patient, jusqu'à la posologie maximale de 4 mg en prise unique.

La dose d'entretien recommandée est de 1 à 2 mg en une prise par jour. Si la réponse du patient est toujours insuffisante avec 4 mg de trandolapril, il convient d'envisager un traitement associé avec des diurétiques ou des inhibiteurs calciques.

Insuffisance ventriculaire gauche post infarctus du myocarde :

Le traitement peut être institué dès le troisième jour après l'infarctus du myocarde si les conditions de mise sous traitement sont réunies (stabilité hémodynamique, prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).

La dose initiale doit être faible (voir rubrique 4.4), surtout si la pression artérielle du patient est normale ou basse au début du traitement. Le traitement sera initié à la posologie de 0,5 mg par jour (24 heures). Cette dose pourra être augmentée progressivement ensuite jusqu'à un maximum de 4 mg par jour en prise unique.

Cette augmentation posologique forcée peut être temporairement suspendue, par exemple en cas de survenue d'une hypotension artérielle symptomatique.

La mise en route du traitement sera réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte, notamment tensionnelle (voir rubrique 4.4).

En cas d'hypotension, les traitements hypotenseurs administrés conjointement (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) (par exemple les vasodilatateurs y compris les dérivés nitrés ou les diurétiques) doivent être réévalués avec soin et, si possible, leur posologie doit être réduite. La posologie de trandolapril ne doit être diminuée que si ces précautions sont insuffisantes ou irréalisables.

Traitement diurétique antérieur

En cas de traitement préalable par diurétiques, il convient de prendre quelques précautions particulières :

Il est recommandé d'arrêter le diurétique 72 heures au moins avant le début du traitement par le trandolapril, et/ou d'administrer des doses initiales de 0,5 mg de trandolapril et de les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue. Si le traitement diurétique doit être impérativement poursuivi, une surveillance médicale est nécessaire.

Hypertension artérielle réno-vasculaire

La posologie initiale est de 0,5 mg par jour. Elle doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée après traitement par les IEC. Chez ces patients, le traitement doit être initié à la dose de 0,5 mg de trandolapril en une prise, sous étroite surveillance médicale en milieu hospitalier.

Insuffisance rénale

La dose normale pour les adultes et les personnes âgées est recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine entre 30-70 ml/min. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 0,2 et 0,5 ml/s (10 - 30 ml/min), le traitement doit être instauré à la dose initiale 0,5 mg par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée jusqu'à la posologie maximale de 1 mg/jour en une seule prise.

Si la clairance de la créatinine est inférieure à 0,2 ml/s (10 ml/min) et chez les patients sous hémodialyse, la posologie est de 0,5 mg/jour en prise unique. Chez ces patients, un contrôle régulier de la kaliémie et de la créatininémie est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, la diminution de la clairance métabolique du trandolapril et de son métabolite actif, le trandolaprilate, entraîne une importante augmentation de la concentration plasmatique du trandolapril et, dans une moindre mesure, de celle du trandolaprilate. Le traitement par le trandolapril doit donc être initié à la posologie de 0,5 mg une fois par jour, sous étroite surveillance médicale et ajusté en fonction de la réaction thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant car les données chez l'enfant sont insuffisantes.

Sujet âgé

Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Les études pharmacocinétiques chez des patients hypertendus de plus de 65 ans, ayant une fonction rénale normale pour leur âge, montrent qu'un ajustement de la dose n'est pas nécessaire. Cependant, certains patients âgés pouvant être particulièrement sensibles aux IEC, il est recommandé de prescrire au départ des doses faibles et de surveiller la pression artérielle et la fonction rénale.

Il convient d'être prudent chez les patients âgés prenant concomitamment un traitement diurétique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1) ou atteints d'une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Mode d'administration

Voie orale.

Trandolapril peut être pris avant, pendant ou après un repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres IEC ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'hypersensibilité incluant angio-œdème (par exemple œdème de Quincke) associée à la prise antérieure d'un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de TRANDOLAPRIL VIATRIS 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 avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par trandolapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'hypertension artérielle non compliquée, de rares cas d'hypotension symptomatique ont été observés après la première dose ou suite à augmentation de la posologie.

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée dans certaines conditions, en particulier au cours des déplétions hydrosodées sévères (régime hyposodé, traitement diurétique prolongé, dialyse, diarrhée ou vomissements), en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque et de cirrhose du foie avec ?dèmes et/ou ascites. Le blocage de ce système par l'IEC peut entraîner une hypotension artérielle sévère et/ou une insuffisance rénale fonctionnelle, surtout lors de la première prise, lorsque la posologie est augmentée et au cours des deux premières semaines de traitement. Une hypotension artérielle sévère peut provoquer des pertes de connaissance et/ou provoquer des lésions ischémiques dans les organes ayant une pathologie artérielle (par exemple, infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Chez ces patients à risque, dont ceux ayant une maladie cardiaque ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale, le traitement par le trandolapril doit être instauré à faible posologie, sous étroite surveillance médicale, avec un ajustement progressif de la posologie. En cas de traitement antérieur par diurétique, et particulièrement quand le traitement a été récemment instauré, la chute de la pression sanguine peut être excessive lors de l'initiation du traitement par trandolapril. Il est recommandé d'arrêter ce dernier 72 heures au moins avant de commencer le trandolapril à la posologie de 0,5 mg par jour (voir rubrique 4.5).

Toute déplétion hydrosodée doit être corrigée avant le début du traitement par trandolapril.

En cas d'apparition d'une hypotension artérielle ou d'une insuffisance rénale pendant le traitement, une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par le trandolapril et/ou le diurétique peut être nécessaire.

La survenue d'une hypotension artérielle après la première dose n'exclut pas la poursuite du traitement par le trandolapril, à condition que la dose soit ajustée avec prudence.

Si une hypotension artérielle survient, le patient doit être placé en décubitus et, si besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Une injection intraveineuse d'atropine peut être nécessaire en cas de bradycardie associée.

Hypertension réno-vasculaire

Le traitement de l'hypertension réno-vasculaire est la revascularisation.

Néanmoins les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypotension réno-vasculaire dans l'attente d'une de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible.

Les patients aux antécédents de sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales présentent un risque majoré d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale en cas de traitement par IEC.

Les diurétiques peuvent encore davantage aggraver ce risque.

Une insuffisance fonctionnelle rénale peut s'installer avec des variations minimales de la créatininémie, même chez les patients présentant une sténose d'une seule artère rénale. Chez ces patients, le traitement doit être initié en milieu hospitalier, sous étroite surveillance médicale, avec une posologie initiale réduite et un ajustement prudent de la posologie.

Le traitement diurétique doit être interrompu et la fonction rénale et la kaliémie doivent être contrôlées pendant les premières semaines de traitement.

Evaluation de la fonction rénale

L'évaluation du patient doit comporter une évaluation de la fonction rénale avant le début du traitement et pendant le traitement. Une protéinurie peut apparaître en cas d'insuffisance rénale initiale ou en cas d'utilisation de posologies relativement élevées.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite si la clairance de la créatinine est $\leq 0,5$ ml/s (≤ 30 ml/min) (voir rubrique 4.2). Chez les insuffisants rénaux, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale et la kaliémie pendant les premières semaines de traitement et après si nécessaire. Certains patients hypertendus sans insuffisance rénale précédemment diagnostiquée peuvent présenter une augmentation du taux d'azote uréique et de la créatininémie en cas d'administration concomitante de trandolapril et de diurétiques. L'apparition d'une protéinurie est possible.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque congestive de sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales, en cas de rein unique ainsi qu'après transplantation, il existe un risque d'altération de la fonction rénale. Diagnostiquée précocement, cette altération de la fonction rénale est réversible à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, le risque d'hyperkaliémie doit être envisagé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'état électrolytique du patient devra être contrôlé régulièrement.

Transplantation rénale

En l'absence de données concernant l'administration du trandolapril à des patients ayant subi récemment une greffe de rein, le traitement par le trandolapril est déconseillé chez ce type de patients.

Insuffisance fonctionnelle hépatique

Le trandolapril étant une prodrogue transformée par le foie en son métabolite actif, il convient d'être particulièrement prudent et de surveiller étroitement les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, les IEC ont été associés à un ictère cholestatique ou une hépatite évoluant vers une nécrose hépatique fulminante pouvant parfois conduire au décès. Le mécanisme de ce syndrome n'a pas été élucidé. Chez les patients traités par IEC qui développent un ictère ou qui présentent une augmentation importante des enzymes hépatiques, le traitement par IEC doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en place.

Hypersensibilité / Angio-œdème

Des cas d'œdème de la face, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, ainsi que des membres, ont été décrits chez des patients traités avec un IEC, trandolapril inclus. Un angio-œdème peut tout particulièrement se développer pendant les premières semaines de traitement. Il est rare qu'il apparaisse après un traitement prolongé par un IEC.

Dans un tel cas, le traitement par le trandolapril doit être interrompu immédiatement et le patient mis en observation jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'œdème n'intéresse que la face, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent être utilisés pour soulager les symptômes.

L'association d'un œdème de la face et d'un œdème de la glotte peut être fatale. Le gonflement de la langue, de la glotte ou du larynx peut provoquer une obstruction des voies aériennes. Une

injection sous-cutanée d'adrénaline à 0,1% (0,3 - 0,5 ml) doit être réalisée rapidement et les autres mesures thérapeutiques appropriées doivent être appliquées. Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème idiopathique devront être surveillés, le trandolapril est contre-indiqué lorsque l'angio-œdème était une réaction suite à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.3).

La prescription d'un IEC ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients. Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un IEC ont un risque accru d'œdème de Quincke sous IEC (voir rubrique 4.3).

Il a été démontré que le risque d'angio-œdème dû à la prise d'un IEC est plus élevé chez les patients de race noire que les patients d'autres races.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de trandolapril. Le traitement par trandolapril ne doit pas être débuté moins de 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 (p. ex. racécadotril) et des IEC peut également augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.5). Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer rigoureusement le rapport risque/bénéfice avant d'instaurer un traitement par des inhibiteurs de la NEP (p. ex. racécadotril) chez les patients sous trandolapril.

Un angio-œdème intestinal a été décrit chez des patients traités avec un IEC. Ces patients présentaient un tableau de douleurs abdominales (avec ou sans nausées et vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'antécédents d'angio-œdème de la face et le taux de la C-1 estérase était normal. L'angio-œdème a été diagnostiqué par des examens de type tomographie abdominale, échographie, ou en peropératoire et les symptômes ont disparu avec l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des douleurs abdominales chez les patients sous IEC (voir rubrique 4.8.).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Différences ethniques

Tout comme les autres IEC, le trandolapril peut être moins efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les patients noirs que chez les patients non noirs. Cela peut s'expliquer par une plus grande fréquence des états de rénine basse chez les hypertendus noirs.

Toux

Une toux sèche et non productive a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle disparaît à l'arrêt du traitement. Si l'administration d'un IEC s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

La toux induite par les IEC doit être considérée comme un élément du diagnostic différentiel de la toux.

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments

potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Les facteurs de risque de développer une hyperkaliémie sont: l'insuffisance rénale, l'aggravation de l'état rénal, l'âge (> 70 ans), le diabète, des événements intercurrents et en particulier la déshydratation, la dysfonction du ventricule gauche après un infarctus du myocarde, l'acidose métabolique, la prise concomitante de diurétiques épargneurs potassiques (spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts du sel contenant du potassium, les patients dont les traitements associés engendrent une augmentation de la kaliémie (par exemple : héparine, co-trimoxazole également dénommé triméthoprim/sulfaméthoxazole). L'hyperkaliémie peut être responsable de troubles du rythme cardiaque graves, parfois mortels.

Chirurgie / anesthésie

En cas d'intervention chirurgicale majeure ou lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC, incluant le trandolapril, peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine qui peut être à l'origine d'une hypotension éventuellement sévère qu'il est possible de corriger avec des solutions de remplissage.

Si l'interruption thérapeutique par l'IEC est impossible, les solutions de remplissage doivent être administrées avec prudence.

Rétrécissement aortique / Cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC ne doivent pas être utilisés chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique ou d'un obstacle à l'éjection du sang à partir du ventricule gauche.

Neutropénie / agranulocytose et dépression de la moelle osseuse

Des cas d'agranulocytose, de neutropénie et de dépression de la moelle osseuse ont été rapportés chez des patients prenant des IEC. Ces réactions sont plus fréquentes chez les patients insuffisants rénaux, particulièrement chez ceux présentant une collagénose avec manifestations vasculaires (par exemple: lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. La neutropénie est réversible à l'arrêt du traitement. Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un IEC doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice-risque sera soigneusement mesuré. Un contrôle régulier des globules blancs et des protéines dans les urines doit être envisagé chez les patients avec une collagénose (par exemple : lupus érythémateux et sclérodermie), en particulier en cas d'insuffisance rénale et de traitement concomitant, surtout par des corticoïdes et des antimétabolites ou de traitement par l'allopurinol ou le procainamide.

Protéinurie

L'apparition d'une protéinurie est possible, surtout en cas d'insuffisance rénale ou chez les patients recevant de relativement fortes doses d'IEC. Le trandolapril ne doit être éventuellement administré qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant une protéinurie cliniquement importante (plus d'1 g/jour).

Réactions anaphylactiques au cours de la désensibilisation par venin animal

De rares cas de réaction anaphylactique ayant menacé le pronostic vital ont été rapportés chez des patients ayant reçu des IEC au cours d'une désensibilisation au venin animal ; il est possible de prévenir ces réactions en interrompant temporairement le traitement par les IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactiques au cours de l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients prenant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec le dextran sulfate ont présenté une réaction anaphylactique ayant menacé leur pronostic vital.

Il est possible de prévenir ces réactions en interrompant temporairement le traitement par les IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactiques au cours de l'hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes telles que rougeurs du visage, hypotension, et dyspnée, ont été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (par exemple AN69) chez des patients traités par IEC. Chez ces patients, il est conseillé d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de traitement antihypertenseur afin d'éviter cette association.

Diabète

Chez les patients diabétiques traités avec des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline, la glycémie doit être étroitement contrôlée pendant le premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. A moins que le traitement par IEC 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 établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par les IEC doit être arrêté immédiatement et, s'il y a lieu, un traitement alternatif doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du trandolapril chez les enfants n'ont pas été étudiées.

Interactions

Ce traitement N'EST GÉNÉRALEMENT PAS RECOMMANDÉ en association avec les diurétiques épargneurs potassiques, les sels de potassium et le lithium (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.

Contient du lactose

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

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

+ Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Inhibiteurs de la NEP :

L'association de trandolapril avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine (NEP) et de l'ECA peut augmenter le risque d'angio-œdème. Le sacubitril/valsartan ne doit pas être commencé dans les 36 heures qui suivent la dernière dose du traitement par trandolapril. Le traitement par trandolapril ne doit pas être commencé dans les 36 heures qui suivent la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'association avec autres inhibiteurs de la NEP (p. ex. racécadotril) et du trandolapril peut également augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par trandolapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de trandolapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du trandolapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

L'association au potassium ou aux diurétiques épargneurs potassique augmente le risque d'hyperkaliémie, surtout en cas d'insuffisance rénale, de diabète et/ou en cas de dysfonctionnement du ventricule gauche après un infarctus du myocarde. Dans une étude randomisée, à groupes parallèles, contrôlée par placebo (TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE)) chez des patients atteints d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche à la suite d'un infarctus du myocarde, l'hyperkaliémie a été observée chez 5 % (0,2 % relatif) et 3 % des sujets (non relatif) respectivement dans les groupes trandolapril et placebo. 80 % (quatre-vingts) des sujets de cette étude ont reçu des diurétiques (voir rubrique 4.4). Si une telle association est jugée indispensable, il est nécessaire de contrôler fréquemment la kaliémie.

+ Lithium

L'association peut entraîner une augmentation du lithium dans le sang avec potentiellement des taux sanguins toxiques (diminue de l'excrétion rénale du lithium). L'utilisation du trandolapril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si elle est indispensable une surveillance étroite de la lithiémie s'impose.

+ Anesthésiants

Les IEC peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de certains gaz anesthésiques.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Thiazides et diurétiques de l'anse

Les patients traités par diurétiques, et en particulier les patients qui ont récemment débuté le traitement et/ou qui ont une déplétion hydrosodée préexistante, peuvent présenter une chute importante de la pression artérielle et/ou une insuffisance pré-rénale lors de l'instauration du traitement par un IEC.

Le risque de survenue d'une hypotension peut être réduit par l'arrêt préalable des diurétiques, par l'augmentation préalable de l'apport sodé et l'administration initiale d'une posologie réduite d'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Une éventuelle augmentation ultérieure de la posologie de l'IEC doit être faite avec prudence.

Le trandolapril peut limiter les pertes de potassium induites par les diurétiques de type thiazidique et les diurétiques de l'anse.

+ Antihypertenseurs

L'association de trandolapril à d'autres antihypertenseurs peut potentialiser la réponse hypotensive aux IEC. L'utilisation de médicaments bloquants-adrénergiques associés au trandolapril doit se faire sous étroite surveillance.

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).

+ Opiacés / Antipsychotiques

En cas d'association, une hypotension orthostatique peut survenir.

+ Allopurinol, procainamide, cytostatiques et immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques

Lorsqu'ils sont utilisés en association avec les IEC, ces médicaments peuvent augmenter le risque de leucopénie.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec tous les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (p.ex. acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire, inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 et AINS non sélectifs) peuvent réduire l'effet antihypertenseur du trandolapril. L'utilisation concomitante des IEC et des AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë et une augmentation de la kaliémie.

Ces effets sont, en général, réversibles et surviennent tout particulièrement chez les patients avec une insuffisance rénale pré-existante.

Cette association doit être instaurée avec précaution, surtout chez les personnes âgées.

Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la tension artérielle ainsi que la fonction rénale pendant l'instauration ou l'arrêt du traitement associé et régulièrement par la suite.

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée.

+ Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet hypotensif des IEC. Les patients doivent être étroitement suivis afin de s'assurer que l'effet désiré est atteint.

+ Antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémiants) :

Comme avec tous les IEC, l'utilisation concomitante avec des médicaments antidiabétiques (insuline ou antidiabétiques oraux) peut augmenter leur effet sur la réduction de la glycémie avec risque accru d'hypoglycémie. Par conséquent, la glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques, surtout en début de traitement ou lors de l'augmentation des doses de l'IEC.

+ Antiacides

Leur administration en association peut entraîner une diminution de la biodisponibilité des IEC. Il convient donc d'espacer de 2 heures au moins l'administration du trandolapril et celle des antiacides.

+ Neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques

Comme avec tous les autres anti-hypertenseurs, il existe un risque élevé d'hypotension orthostatique lors de l'association avec des neuroleptiques ou des antidépresseurs tricycliques.

+ Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Co-trimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole)

Les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

+ Sels d'or

Il y a de rares risques de réaction « nitritoïde » (symptômes incluant rougeurs du visage, nausées, vomissements et hypotension) chez les patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un traitement par des IEC.

+ Alcool

L'absorption d'alcool augmente l'effet hypotensif du trandolapril.

+ Utilisation de membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile lors de l'hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile chez des patients traités par IEC. De même qu'avec les autres antihypertenseurs de cette classe chimique, cette association doit être évitée lors de la prescription d'IEC à des patients hémodialysés.

Absence d'interactions avec d'autres médicaments

Dans les études menées chez des volontaires sains, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée en cas d'association du trandolapril avec la digoxine, le furosémide, la nifédipine, le glibenclamide, le propranolol et la cimétidine. Les propriétés anticoagulantes de la warfarine ne sont pas affectées en cas d'association avec le trandolapril.

Aucune interaction clinique n'a été décelée chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche suite à un infarctus du myocarde aigu en cas d'administration associée de thrombolytiques, d'acide acétylsalicylique, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs calciques, de dérivés nitrés, d'anticoagulants, de diurétiques ou de digoxine.

Population particulière

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC pendant le 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 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 établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (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 aussi rubrique 5.3). En cas d'exposition aux 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 mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de TRANDOLAPRIL VIATRIS au cours de l'allaitement, TRANDOLAPRIL VIATRIS est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

Etant donné les propriétés pharmacologiques du trandolapril, aucun effet particulier n'est attendu.

Compte-tenu des variations individuelles dans la réaction aux IEC, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée à cause d'effets indésirables comme la somnolence et la fatigue. Cela survient en particulier en début de traitement ou lors d'un changement de traitement, après une augmentation de la dose ou en cas de prise concomitante d'alcool. C'est pourquoi, il n'est pas recommandé de conduire ou utiliser des machines plusieurs heures après la première prise ou après une augmentation de dose.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables rapportés lors d'études cliniques sur l'hypertension (n=2 520) et l'infarctus du myocarde (n=876) et à partir des données de pharmacovigilance du trandolapril.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité, quand un degré de gravité peut être évalué.

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous en utilisant la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 ; < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 ; < 1/100)

Rare (? 1/10 000 ; < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Peu fréquent

Infection des voies respiratoires hautes.

Rare

Infection des voies urinaires, bronchites, pharyngites.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare

Leucopénie, anémie, dysfonction plaquettaire, troubles des globules blancs.

Fréquence indéterminée

Agranulocytose, pantocytopenie, diminution du nombre de plaquettes, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite.

Affections du système immunitaire

Rare

Hypersensibilité.

Affections du métabolisme et de la nutrition

Rare

Hyperglycémie, hyponatrémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, goutte, anorexie, diminution de l'appétit, anomalie des enzymes.

Fréquence indéterminée

Hyperkaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent

Insomnie, diminution de la libido.

Rare

Hallucination, dépression trouble du sommeil, anxiété, agitation, apathie, nervosité.

Affections du système nerveux

Fréquent

Céphalées, vertiges.

Peu fréquent

Somnolence

Rare

Accident vasculaire cérébral, syncope, myoclonie, paresthésie, migraine, migraine sans aura, dysgueusie.

Fréquence indéterminée

Accidents ischémiques transitoires, hémorragie cérébrale, trouble de l'équilibre.

Affections oculaires

Rare	Blépharite, ?dème conjonctival, déficience visuelle, trouble oculaire.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige.
Rare	Acouphène.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations.
Rare	Infarctus du myocarde, ischémie myocardique, angine de poitrine, crise cardiaque, tachycardie ventriculaire, tachycardie, bradycardie.
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, arythmie, électrocardiogramme anormal.
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension*.
Peu fréquent	Bouffées de chaleur.
Rare	Hypertension, angiopathie, hypotension orthostatique, trouble vasculaire périphérique, varices.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux.
Peu fréquent	Inflammation des voies respiratoires hautes, congestion des voies respiratoires hautes.
Rares	Dyspnée, épistaxis, inflammation du pharynx, douleur oropharyngées, toux productive, troubles respiratoires, irritation de la gorge, rhinorrhée.
Fréquence indéterminée	Bronchospasme.
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, douleur gastro-intestinale, trouble gastro-intestinal.
Rare	Hématémèse, gastrite, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, sécheresse de la bouche, flatulence.
Fréquence indéterminée	Iléus, pancréatite.
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatite, hyperbilirubinémie
Très rare	Cholestase
Fréquence indéterminée	Jaunisse, test de la fonction rénale anormal, diminution des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée.
Rare	Angio-?dème, hyperhidrose, psoriasis, eczéma, acné, sécheresse cutanée, affections cutanées.

Très rare	Dermatite
Fréquence indéterminée	Urticairé, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, alopecie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur dorsale, crampes musculaires, extrémités douloureuses
Rare	Myalgie, arthralgie, douleur osseuse, ostéoarthritis.
Affections rénales et urinaires	
Rare	Insuffisance rénale, azotémie, polyurie, pollakiurie.
Fréquence indéterminée	Augmentation du taux de créatinine, augmentation de l'urémie, protéinurie.
Affections du système reproducteur et du sein	
Peu fréquent	Trouble de l'érection.
Affections congénitales, familial et génétiques	
Rare	Malformation artérielle congénitale, ichtyose.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie.
Peu fréquent	Malaise, douleur thoracique, ?dème périphérique, sensation anormale.
Rare	?dème, fatigue.
Fréquence indéterminée	Pyrexie.
Investigations	
Très rare	Gamma-glutamyl-transférase élevée, lipase élevée, immunoglobuline élevée
Fréquence indéterminée	Augmentation du taux d'urée sérique, augmentation de la créatinine sérique, diminution des plaquettes, augmentation des tests de la fonction hépatique (incluant ASAT et ALAT), augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique, augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, anomalies des tests de laboratoire.

Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention

Rare

Blessures

*Selon l'étude clinique TRACE (n=876), l'hypotension est un effet fréquent chez les patients atteints de dysfonctionnement du ventricule gauche suite à un infarctus du myocarde. Cependant, cet effet est peu fréquent chez les patients des essais cliniques sur l'hypertension (n=2 520).

Effets indésirables rapportés avec les IEC en tant que classe (fréquence non précisée) :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Anémie hémolytique, éosinophilie et/ou augmentation des anticorps antinucléaires (ANN).

Affections du système nerveux

Confusion
Affections oculaires
Vision floue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Sinusite, rhinite, glossite

Affections gastro-intestinales :

Angio-?dème intestinal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Erythème polymorphe, éruptions psoriasiformes.
Affections congénitales, familiales et génétiques
Anémie hémolytique avec déficit congénital en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance ? Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes :

Les doses maximales utilisées dans les études cliniques ont été de respectivement 32 mg (dose unique administrée à des volontaires sains) et de 16 mg (doses répétées administrées à des patients hypertendus).

Les événements rencontrés en cas de surdosage sont une hypotension artérielle sévère, un état de choc, une stupeur, une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale.

Traitement :

Après l'ingestion d'une dose excessive, le patient doit être surveillé étroitement, de préférence en unité de soins intensifs. Un dosage fréquent des électrolytes et de la créatininémie est nécessaire. Les mesures thérapeutiques dépendent de la sévérité des symptômes. Si l'ingestion est récente, prenez les mesures appropriées pour l'élimination du trandolapril (par exemple : vomissement, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate de sodium).

En cas de symptômes d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc et un traitement par administration de solution saline physiologique ou autres formes de succédanés de plasma doit être instauré dès que possible. L'administration d'angiotensine II peut être envisagée en centre spécialisé. La bradycardie ou les réactions vasovagales sévères doivent être traitées avec de l'atropine. Il faut envisager un traitement par pacemaker.

On ignore si le trandolaprilate peut être éliminé par hémodialyse à un niveau significatif en clinique.

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de trandolapril.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), code ATC : C09AA10.

Mécanisme d'action

Le trandolapril est une prodrogue dont l'hydrolyse, rapide et non spécifique, conduit à un puissant métabolite actif, à longue durée d'action, le trandolaprilate (les autres métabolites sont inactifs), qui se comporte comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) actif par voie orale, sans groupement thiol.

Outre une inhibition de l'ECA plasmatique, on a pu démontrer expérimentalement que le trandolapril inhibe l'ECA tissulaire (en particulier, vasculaire, cardiaque et surrénalienne). La signification clinique de l'inhibition de l'ECA tissulaire n'a pas été établie dans l'espèce humaine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictive et qui favorise le métabolisme de la bradykinine en fragments inactifs.

De faibles doses de trandolapril induisent une puissante inhibition de l'ECA qui diminue la production d'angiotensine II, diminue la sécrétion d'aldostérone et augmente l'activité rénine plasmatique en inhibant le rétro-contrôle négatif.

Le trandolapril module donc le système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle significatif dans la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle.

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine, la libération de prostaglandines et la diminution de l'activité du système nerveux sympathique sont d'autres mécanismes d'action susceptibles de jouer un rôle important dans l'activité vasodilatatrice des IEC.

Effets pharmacodynamiques

Les propriétés du trandolapril expliquent les résultats obtenus concernant la régression de l'hypertrophie cardiaque avec amélioration de la fonction diastolique et amélioration de la compliance artérielle dans l'espèce humaine. De plus, une diminution de l'hypertrophie vasculaire a été démontrée chez l'animal.

La diminution des résistances périphériques induite par le trandolapril ne s'accompagne pas de rétention hydrosodée ni de tachycardie.

Chez les patients hypertendus, le trandolapril diminue la pression artérielle systolique et diastolique. Le trandolapril exerce une activité antihypertensive indépendante du taux rénine plasmatique.

Chez l'Homme, l'effet antihypertenseur du trandolapril apparaît 1 heure environ après l'administration et persiste pendant 24 heures au moins, permettant ainsi une seule prise quotidienne. Le trandolapril ne modifie pas le rythme circadien (sur 24 heures) de la pression artérielle.

L'effet antihypertenseur est maintenu pendant le traitement à long terme sans apparition de tolérance. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond de l'hypertension artérielle. Un traitement par trandolapril s'accompagne d'une amélioration du score de qualité de vie.

L'association à un diurétique ou un inhibiteur calcique potentialise l'effet antihypertenseur du trandolapril.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique multicentrique, contrôlée versus placebo, a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde. Un total de 1 749 patients ont été randomisés et ont reçu soit un placebo, soit du trandolapril dès le troisième jour suivant un infarctus aigu du myocarde, ils ont été suivis pendant au moins 24 mois.

Le traitement par le trandolapril a entraîné une diminution de 22% de la mortalité globale, une diminution de 25% de la mortalité cardio-vasculaire, une diminution de 24% du risque de mort subite, une diminution de 29% de la fréquence de l'insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire et une diminution de 14% de la récurrence de l'infarctus du myocarde.

Par rapport au placebo, les patients du groupe trandolapril ont présenté significativement moins de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque, d'œdèmes périphériques, de dyspnée, d'orthopnée, de dyspnée paroxystique nocturne et de fatigue.

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 signes d'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 un 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le trandolapril est rapidement absorbé après administration orale. La quantité absorbée représente 40-60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. Environ 36 % de la quantité absorbée est transformée en trandolaprilate. La biodisponibilité du trandolaprilate est de 13 % environ après l'administration orale de trandolapril.

Distribution

Le pic de concentration plasmatique du trandolapril est atteint en une trentaine de minutes après l'administration. Le trandolapril est rapidement éliminé du plasma avec une demi-vie de moins d'une heure.

Biotransformation

Le trandolapril est hydrolysé en son métabolite actif, le trandolaprilate, inhibiteur spécifique de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine). La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la consommation de nourriture. Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures après la prise.

La liaison du trandolaprilate aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %. Il se fixe de façon saturable et avec une forte affinité sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le trandolaprilate est également fixé à l'albumine de façon non saturable.

Après administration répétée de trandolaprilate en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en quatre jours en moyenne, tant chez les volontaires sains que chez les patients hypertendus, jeunes ou âgés, ainsi que chez les insuffisants cardiaques. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.

Élimination

Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 9 à 14 % de la dose administrée.

Après administration orale de produit marqué, 33 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66 % dans les fèces. La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,5 à 4 litres par heure, selon la dose.

Insuffisance rénale

La clairance rénale du trandolaprilate (environ 70 ml/min) est proportionnelle à la clairance de la créatinine.

Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min et chez les patients hémodialysés. Une adaptation posologique est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Après administration répétée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, l'état d'équilibre est également atteint en quatre jours environ, quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité orale aiguë du trandolapril et de son métabolite actif, le trandolaprilate, chez les rats et les souris, ont montré que ces médicaments n'étaient pas toxiques avec une valeur DL50 supérieure à 4 000 mg/kg.

La toxicité orale à dose répétée a été évaluée chez le rat et le chien pendant des études allant respectivement jusqu'à 18 et 12 mois.

Dans ces études, les principaux effets observés ont été une anémie (dosage ? 20 mg/kg/jour chez le rat sur une période de 30 jours et ? 25 mg/kg/jour chez le chien sur une période de 6 mois), une irritation gastrique et une ulcération (dosage ? 20 mg/kg/jour chez le rat sur une période de 30 jours et ? 125 mg/kg/jour chez le chien sur une période de 6 mois) et des lésions rénales (dosage ? 20 mg/kg/jour chez le rat sur une période de 30 jours et ? 10 mg/kg/jour chez le chien sur une période de 30 jours). Des lésions rénales ont aussi été observées chez le rat et

le chien sur une période de 6 mois (dosages 0,25 et 25 mg/kg/jour respectivement), ces lésions étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans les études précliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions jugées nettement supérieures à l'exposition maximale chez l'Homme, reflétant ainsi leur faible pertinence en clinique dans l'espèce humaine. Ces effets incluent anémie, irritation gastrique et ulcération.

Les études de la toxicité de reproduction ont mis en évidence des anomalies du développement rénal chez le jeune rat avec augmentation de l'incidence des dilatations du bassinet du rein après l'administration de doses d'au moins 10 mg/kg/jour, mais le développement de la descendance est resté normal.

Le trandolapril n'a pas montré de potentiel carcinogène ou mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Diméticone, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 100 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 384 725 7 8: 14 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).

- 34009 384 726 3 9: 20 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 728 6 8: 28 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 729 2 9: 30 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 730 0 1: 50 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 731 7 9: 56 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 732 3 0: 84 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 384 734 6 9: 90 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 572 477 7 5: 100 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Al).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I