

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRANDOLAPRIL BIOGARAN 0,5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trandolapril..... 0,5 mg
Pour une gélule.

Excipients à effet notoire : lactose, jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle ;
- post?infarctus du myocarde : prévention secondaire après infarctus du myocarde, chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection ? 35 %) avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque, se traduisant par :
 - o réduction de la mortalité totale ;
 - o réduction de l'évolution vers l'insuffisance sévère ou réfractaire.

Le traitement d'un groupe de 876 patients durant 24 à 50 mois a permis d'éviter le décès de 65 patients (soit 7,4 %) (voir étude TRACE rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le trandolapril, gélules, peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise d'aliments ne modifiant pas la biodisponibilité du trandolapril ou de son métabolite actif.

Le trandolapril est administré en une prise quotidienne.

HYPERTENSION ARTERIELLE

En l'absence de déplétion hydrosodée préalable ou d'insuffisance rénale (soit en pratique courante) :

La posologie efficace est de 2 mg par jour en une prise unique. En fonction de la réponse au traitement, la posologie doit être adaptée, en respectant des paliers de 3 à 4 semaines, jusqu'à un maximum de 4 mg/24 heures.

Si nécessaire, un diurétique non hyperkaliémiant peut être associé afin d'obtenir une baisse supplémentaire de la pression artérielle (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Dans l'hypertension artérielle préalablement traitée par diurétiques :

- soit arrêter le diurétique 3 jours auparavant pour le réintroduire par la suite si nécessaire ;
- soit administrer des doses initiales de 0.5 mg de trandolapril et les ajuster en fonction de la réponse tensionnelle obtenue.

Il est recommandé de doser la créatinine plasmatique et la kaliémie avant le traitement et dans les 15 jours qui suivent la mise en route du traitement.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, à fonction rénale normale pour l'âge (voir rubrique 4.4), l'étude de la pharmacocinétique du trandolapril montre qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Dans l'hypertension rénovasculaire, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie de 0.5 mg/jour, pour l'ajuster par la suite à la réponse tensionnelle du patient.

La créatininémie et la kaliémie seront contrôlées afin de détecter l'apparition d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de trandolapril est ajustée au degré de cette insuffisance :

- si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ;
- si la clairance de la créatinine est comprise entre 10 ml/min et 30 ml/min, la dose initiale est de 0,5 mg/j et la dose maximale ne doit pas excéder 1 mg/j ;
- si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, la dose initiale et maximale est de 0,5 mg/j.

Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. Les diurétiques à associer dans ce cas sont les diurétiques dits de l'anse.

Chez l'hypertendu hémodialysé : le trandolapril est dialysable (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance hépatique, une posologie initiale faible doit être envisagée puis adaptée en fonction de la réponse thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

SUITES D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Le traitement sera institué 3 à 7 jours après l'infarctus du myocarde dès que les conditions de mise sous traitement seront réunies (stabilité hémodynamique, prise en charge d'une éventuelle ischémie résiduelle).

La dose initiale doit être faible (voir rubrique 4.4) surtout si les patients présentent une pression artérielle normale ou basse au départ. Le traitement sera initié à la dose de 0,5 mg.

Cette dose sera augmentée le lendemain à 1 mg en prise unique pendant 2 jours, puis progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour en prise unique. En fonction de la tolérance hémodynamique, par exemple en cas d'hypotension symptomatique, cette

augmentation posologique peut être temporairement suspendue.

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 (par exemple : vasodilatateurs y compris les dérivés nitrés, les diurétiques....) doivent être réévalués et leur posologie réduite si possible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TRANDOLAPRIL BIOGARAN chez l'enfant n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque

Une hypotension symptomatique a été observée après traitement par les IEC chez les patients hypertendus ayant également une insuffisance cardiaque congestive avec ou sans insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement devra commencer à une dose de 0,5 mg une fois par jour sous surveillance médicale stricte (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active, à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. TRANDOLAPRIL BIOGARAN ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril / valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5) ;
- l'association de TRANDOLAPRIL BIOGARAN 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).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension

De rares cas d'hypotension ont été observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique peut survenir plus particulièrement chez des patients hypertendus en état de déplétion hydrosodée suite à un traitement diurétique important, un régime hyposodé, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse. La déplétion hydrosodée doit être corrigée avant d'administrer un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une dose initiale plus faible doit être envisagée. Comme avec tout antihypertenseur, une baisse

excessive de la pression artérielle peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une pathologie vasculaire cérébrale.

Si une hypotension se développe, le patient doit être placé en position allongée. Un remplissage volémique par une solution saline administrée par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Sténose aortique ou mitrale / Cardiomyopathie hypertrophique

Le trandolapril ne doit pas être utilisé chez les patients avec une sténose aortique ou une obstruction hémodynamique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min), le traitement est initié par une posologie initiale faible, puis celle-ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique.

Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, le risque d'hyperkaliémie doit être pris en compte. La pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque congestive ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique ou après transplantation rénale, il y a un risque d'altération de la fonction rénale. Certains patients hypertendus sans maladie rénale préexistante apparente peuvent avoir des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lors de l'administration concomitante de trandolapril et d'un diurétique. Une protéinurie peut apparaître, notamment chez les patients avec une insuffisance rénale ou prenant des doses relativement élevées d'IEC.

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.

Hypertension rénovasculaire

Les IEC peuvent être utiles jusqu'à ce qu'un traitement curatif de l'hypertension rénovasculaire soit mis en place ou si ce dernier ne peut pas être instauré. Le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale augmente chez les patients avec sténose bilatérale des artères rénales ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traitée par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les diurétiques peuvent accroître le risque. L'altération de la fonction rénale peut survenir même en cas de modification légère de la créatinine sérique et même chez des patients avec une sténose artérielle rénale unilatérale. Chez ces patients, le traitement doit être initié à l'hôpital sous surveillance médicale étroite avec des posologies faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale. Le traitement par diurétique devra être arrêté et la fonction rénale et le potassium sérique devront être contrôlés lors des premières semaines de traitement.

Transplantation rénale

Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de trandolapril chez des patients ayant eu une transplantation rénale récente. Par conséquent, le traitement par trandolapril n'est pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Rarement, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.

Neutropénie / agranulocytose

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. Le trandolapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procainamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement si la fonction rénale pré-existante est altérée. La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui dans certains cas n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le trandolapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité / Angio-?dème

Un angio-?dème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le trandolapril. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le malade. Lorsque l'?dème se limite à la face et aux lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. Même dans les cas où l'on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation prolongée car un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut s'avérer être insuffisant.

L'angio-?dème associé à un ?dème de la glotte et/ou du larynx peut être fatal. Des décès ont été très rarement rapportés à la suite d'angio-?dème associé à un ?dème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes.

Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié, qui peut comporter une injection d'une solution d'adrénaline sous-cutanée au 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), et/ou toutes mesures visant à désobstruer les voies aériennes doivent être mis en ?uvre.

Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC que chez les patients non noirs.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC et devront être surveillés.

TRANDOLAPRIL BIOGARAN est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.3).

De rares cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas il n'y avait pas d'angio-œdème facial au préalable et le taux de C1-estérase était normal.

L'angio-œdème a été diagnostiqué lors d'examens tels que scanner abdominal, échographie ou au cours d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être un diagnostic différentiel chez les patients traités par IEC se présentant pour douleur abdominale (voir rubrique 4.8).

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'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 atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes et autres réactions possibles

- Désensibilisation

Des réactions anaphylactoïdes (parfois fatales) peuvent survenir chez des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'animal.

- Réactions anaphylactoïdes lors d'une aphérèse des LDL

Des réactions anaphylactoïdes (parfois fatales) ont été observées chez des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL).

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut débit (par exemple, AN 69) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

Patients diabétiques

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

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Une hypotension peut survenir chez des patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou traités par un agent anesthésique. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme le trandolapril.

En cas d'hypotension, celle-ci pourra être corrigée par un remplissage volémique.

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 triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/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).

Sujet âgé

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (voir rubrique 4.2). La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance du trandolapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux 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 diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Allaitement

L'administration de trandolapril est déconseillée chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.6).

Associations médicamenteuses

Ce médicament est déconseillé en association avec les diurétiques épargneurs de potassium (sauf spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque), les sels de potassium, le lithium, l'estramustine (voir rubrique 4.5).

Général

La diminution de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par trandolapril peut être excessive chez certains patients sous traitement diurétique, en particulier si ce traitement a été initié récemment.

Excipients à effet notable

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

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

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 hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Dans une étude contrôlée versus placebo, en groupe parallèle, chez des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde aigu avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche résiduelle (étude TRACE - TRAndolapril cardiac Evaluation), une hyperkaliémie a été rapportée comme événement indésirable respectivement chez 5 % (0,2 % liés au traitement) et 3 % (sans relation causale) des sujets dans le groupe trandolapril et le groupe placebo. Quarante-huit sujets (80 %) de cette étude ont reçu des diurétiques (voir aussi rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren chez le patient diabétique ou insuffisant rénal (DFG < 60 ml/min/1,73 m²)

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

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).

+ AINS chez le patient insuffisant cardiaque

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.

Associations déconseillées

+ Aliskiren

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

+ 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, triamtèrene 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 triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole) car le triméthoprime 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.

+ Estramustine

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

+ Lithium

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox?2

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)

Décrit pour le captopril, l'énalapril.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Diurétiques hypokaliémiantes

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 hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Eplérénone

Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé.

Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses d'IEC < à 75 mg en équivalent captopril ou < à 10 mg en équivalent énalapril ou lisinopril.

Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 % et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.

+ Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Sels d'or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction nitroïde à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Alcool

L'alcool augmente le risque d'hypotension.

+ Gliptines

Majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Allopurinol, procaïnamide, agents immunosuppresseurs ou cytostatiques, corticoïdes

Augmentation du risque de leucopénie en cas d'association à un IEC.

+ Antiacides

Les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité des IEC.

+ Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC. Les patients doivent être surveillés.

+ Anesthésiques par inhalation

Majoration de l'effet hypotenseur de certains anesthésiques par inhalation.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été trouvée entre le trandolaprilate et la cimétidine.

Aucune interaction clinique n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance ventriculaire gauche après infarctus du myocarde lors de l'administration concomitante de trandolapril avec des médicaments thrombotiques, l'aspirine, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les dérivés nitrés, les anticoagulants ou la digoxine.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut débit et traités simultanément par un IEC. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs de cette classe, cette association doit être évitée lors de la prescription d'IEC chez les patients dialysés.

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 des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} 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 petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f?totoxicité (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 d'effectuer une échographie f?tale 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 du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril 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.

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

Compte tenu des propriétés pharmacologiques du trandolapril, aucun effet particulier n'est attendu. Cependant, chez certaines personnes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, notamment en début de traitement, lors d'un changement de traitement pour le trandolapril ou lors de la consommation d'alcool. Par conséquent, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines dans les premières heures suivant la première prise ou après une augmentation de doses.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés au cours des études cliniques ou au cours de la surveillance post-commercialisation.

La convention suivante est utilisée pour les fréquences : Très fréquents : ? 1/10, fréquents : ? 1/100 et < 1/100, peu fréquents : ? 1/1 000 et < 1/100, rare : ? 1/10 000 et < 1/1 000, très rares : < 1/10 000. Quand la fréquence n'a pas pu être estimée d'après les données disponibles, elle est

classée comme « Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

| Système Classe Organe MedDRA | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|--|--|---|------------------|---|
| Infections et infestations | | Infection des voies respiratoires hautes | Bronchite, infection des voies urinaires, pharyngite | | Sinusite*, rhinite*, glossite* |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Anémie, leucopénie, troubles plaquettaires, troubles des cellules sanguines blanches | | Pancytopenie, agranulocytose, diminution du nombre de plaquettes, anémie hémolytique* |
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Anorexie, augmentation de l'appétit, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyponatrémie, hyperuricémie, goutte, anomalies enzymatiques | | Hyperkaliémie |
| Affections psychiatriques | | Insomnie, diminution de la libido | Dépression, hallucinations, anxiété, agitation, apathie, troubles du sommeil | | Etat confusionnel* |
| Affections du système nerveux | Maux de tête, sensations vertigineuses | Somnolence | Accident vasculaire cérébral, syncope, migraine, migraine sans aura, paresthésie, dysgueusie, myoclonies | | Accident ischémique transitoire, hémorragie cérébrale, trouble de l'équilibre |
| Affections oculaires | | | Déficiences visuelles, blépharite, ?dème conjonctival, troubles oculaires | | Vision trouble* |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | Vertige | Acouphènes | | |
| Affections cardiaques | | Palpitations | Infarctus du myocarde, ischémie myocardique, tachycardie, tachycardie ventriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, angor | | Bloc auriculoventriculaire, arythmie, arrêt cardiaque |
| Affections vasculaires | Hypotension | Bouffées de chaleur | Hypotension orthostatique, hypertension, angiopathie, troubles vasculaires périphériques, varices | | |

| Système Classe OrganeMedDRA | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|-----------------|--|--|------------------|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | Inflammation des voies respiratoires hautes, engorgement des voies respiratoires hautes | Dyspnée, toux productive, inflammation du pharynx, douleur oropharyngée, épistaxis, troubles respiratoires | | Bronchospasme |
| Affections gastro- intestinales | | Nausées, diarrhées, constipation douleurs gastro- intestinales, troubles gastro- intestinaux | Vomissements, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, sécheresse buccale, hématurie, flatulence | | Iléus, pancréatite, angio-?dème intestinal* |
| Affections hépatobiliaires | | | Hépatite | Cholestase | Jaunisse, anomalie des tests hépatiques |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Rash, prurit | ?dème angionévrotique, psoriasis, eczéma, acné, peau sèche, troubles cutanés, augmentation de la sueur | Dermatite | Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe*, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, alopécie, dermatite psoriasiforme* |
| Affections musculo- squelettiques et systémiques | | Spasmes musculaires, douleur dorsale, douleurs des extrémités | Arthralgie, arthrose, douleur osseuse | | Myalgie |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | Pollakiurie, polyurie, insuffisance rénale, azotémie | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | Dysfonction érectile | | | |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | | | Malformation artérielle congénitale, ichtyose | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie | Douleurs thoraciques, ?dème périphérique, malaise, sensations anormales | ?dème, fatigue | | Pyrexie |

| Systeme Classe OrganeMedDRA | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|----------|--------------|--------------------|--|---|
| Investigations | | | Hyperbilirubinémie | Augmentation de la lipase, des immunoglobulines, de la gamma-glutamyltransférase | Diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la créatinine sanguine, de l'urémie, de la lactate déshydrogénase, des phosphatases alcalines sanguines, des transaminases (ASAT et ALAT), des enzymes hépatiques, diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, Anomalie de l'ECG |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Lésion | | |

*Effets indésirables de classe des IEC.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage sont une hypotension sévère, un choc, une stupeur, une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale. Après un surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, de préférence dans une unité de soins intensifs. Les électrolytes et la créatinine sériques devront être mesurés fréquemment. Les mesures thérapeutiques dépendent de la sévérité des symptômes. Si l'ingestion est récente, les mesures à prendre visent à éliminer le trandolapril (par exemple vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate de sodium).

Si une hypotension symptomatique se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et un traitement par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique devra être instauré le plus rapidement possible. Un traitement par l'angiotensine II doit être envisagé. Une bradycardie ou de graves réactions vaso-vagales doivent être traitées avec de l'atropine. Une thérapie par un stimulateur cardiaque doit être envisagée. On ne sait pas si le trandolaprilate peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique à un surdosage en trandolapril.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) non associé, code ATC : C09AA10.

Mécanisme de l'action pharmacologique

Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

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 trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Le trandolapril 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 après une prise unique se manifeste dès la 1^{ère} heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

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 3 semaines à 1 mois de traitement, et se maintient sans échappement.

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

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Caractéristiques dans le post-infarctus (étude TRACE)

Chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et présentant une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ? 35 %), en présence ou non de symptômes d'insuffisance cardiaque, le trandolapril :

- réduit la mortalité totale ;
- réduit la mortalité cardio-vasculaire ;
- réduit la mortalité par mort subite ;
- réduit l'évolution vers l'insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire.

Les effets bénéfiques du trandolapril ont été observés quel que soit l'âge, le sexe, la localisation et la gravité de l'infarctus, ainsi qu'en cas de traitement associé avec les thrombolytiques, l'aspirine, les β bloquants, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, les anticoagulants, les diurétiques ou la digoxine.

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé.

La quantité absorbée représente 40 à 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution et biotransformation

Il est hydrolysé en trandolaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La biodisponibilité absolue du trandolaprilate après une dose de trandolapril est

d'environ 13 %. La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentrations plasmatiques du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %.

Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion. La majeure partie du trandolaprilate circulant est par ailleurs fixée à l'albumine de façon non saturable.

Chez le volontaire sain, le trandolapril disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie moyenne de moins d'une heure.

Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.

Élimination

Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66 % dans les fèces.

Environ 9-14 % de la dose de trandolapril administrée est excrétée sous forme de trandolaprilate dans les urines. Une quantité négligeable de trandolapril est excrétée sous forme inchangée dans les urines (< 0,5 %).

La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,15 à 4 litres par heure, en fonction de la dose.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

Groupe de patients spécifiques :

Patient âgé : la pharmacocinétique du trandolapril a été étudiée chez les patients âgés (> 65 ans) ayant une créatinine plasmatique \leq 150 $\mu\text{mol/l}$.

La concentration plasmatique du trandolapril est augmentée chez les patients hypertendus âgés mais la concentration du trandolaprilate et l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion sont similaires chez les patients hypertendus âgés et jeunes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et chez les patients hémodialysés, les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont environ 2 fois plus élevées et la clairance rénale est réduite d'environ 85 % par rapport aux sujets à fonction rénale normale.

Un ajustement posologique est recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique : Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques de trandolapril et de trandolaprilate étaient respectivement 9 fois et 2 fois plus élevées par rapport aux sujets à fonction hépatique normale.

L'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion n'était pas affectée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité sur la reproduction ont montré des effets sur le développement rénal de la descendance avec une augmentation de l'incidence des dilatations des bassinets du rein ; cela a été observé à des doses de 10 mg/kg/jour et plus, chez le rat mais ces changements n'affectent pas le développement normal de la descendance. Le trandolapril n'est pas mutagène, ni carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Diméticone, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune orangé S (E110), érythrosine (E127), jaune de quinoléine (E104).

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 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

30 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

84 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

90 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 388 145 5 2 : 28 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/AI).
- 34009 388 146 1 3 : 30 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/AI).
- 34009 388 147 8 1 : 84 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/AI).
- 34009 388 148 4 2 : 90 gélules sous plaquette (PVC/PE/PVDC/AI).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.