

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de périndopril arginine (équivalent à 3,395 mg de périndopril) et 1,25 mg d'indapamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé blanc ou presque blanc, en forme de capsule, sécable des deux côtés. La tablette est gravée de la marque A d'un côté de la ligne d'entaille et de la marque 1 de l'autre côté de la ligne d'entaille.

Dimensions de la tablette: env. 8 mm x 5 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Perindopril/Indapamide Krka est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Un comprimé de Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg par jour en une seule prise quotidienne de préférence le matin et avant le repas. Quand cela est possible, il est recommandé d'administrer les constituants de l'association à des posologies adaptées individuellement. Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg comprimé doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec périndopril arginine 2,5 mg/indapamide 0,625 mg (un demi-comprimé de Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg). Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg peut être envisagé.

-

#### *Sujet âgé (voir rubrique 4.4)*

Le traitement avec Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg doit être initié en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale.

#### *Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)*

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

*Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)*

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

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

*Population pédiatrique*

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

Perindopril/Indapamide Krka ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

#### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

Liées au perindopril :

- À la substance active ou aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- Antécédent d'angioedème (oedème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.4.),
- Angioedème héréditaire ou idiopathique,
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6),
- Association de Perindopril/Indapamide Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- Utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5),
- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4).

Liées à l'indapamide :

- Hypersensibilité à la substance active ou aux autres sulfamides,
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- Encéphalopathie hépatique,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Hypokaliémie.

Liées au Perindopril/Indapamide Krka :

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

En raison du manque de données, Perindopril/Indapamide Krka ne doit pas être utilisé chez :

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Mises en garde spéciales

Communes au perindopril et à l'indapamide :

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### *Lithium*

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

### *Liées au perindopril :*

#### *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.

#### *Médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium*

L'association de perindopril et de médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Neutropénie/agranulocytose/ thrombocytopénie/anémie*

Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le perindopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le perindopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (par ex., mal de gorge, fièvre) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### *Hypertension rénovasculaire*

Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

#### *Hypersensibilité/angioedème*

Un angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un IEC, dont perindopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, perindopril doit être arrêté immédiatement et un contrôle approprié doit être instauré pour assurer une disparition complète des symptômes avant de libérer le patient. Lorsque l'oedème n'intéresse que le visage et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour soulager les symptômes.

L'angioedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié doit être immédiatement instauré, par une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1 :1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

des mesures assurant la libération des voies aériennes.

Il est signalé que les patients de race noire qui reçoivent des IEC présentent une incidence plus élevée d'angioedème que les autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'oedème de Quincke non lié à la prise d'un IEC ont un risque accru de développer un angioedème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angioedème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angioedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de la NEP (par exemple le racécadotril) et d'inhibiteurs de l'ECA peut également augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.5). Par conséquent, une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant d'initier un traitement par des inhibiteurs de la NEP (par exemple, le racécadotril) chez les patients sous périndopril.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : Les patients prenant un traitement concomitant par des inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5).

#### *Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation*

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées, menaçant la vie du patient, lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeille, guêpes) ont été signalés. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être instauré avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin.

Cependant, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures, avant le traitement, chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

#### *Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des LDL*

On a rarement rapporté des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

#### *Patients hémodialysés*

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

#### *Hyperaldostéronisme primaire*

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Grossesse

Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ne doit pas être initié pendant la grossesse. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi bien établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par les IEC est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par les IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Liées à l'indapamide

##### *Encéphalopathie hépatique*

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

##### *Photosensibilité*

Des cas de réactions de photosensibilité ont été signalés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter ce dernier. Si la ré-administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des UVA artificiels.

#### Précautions d'emploi

##### Communes au perindopril et à l' indapamide

##### *Insuffisance rénale*

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Chez ces malades, le suivi médical habituel comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après 15 jours de traitement puis tous les 2 mois en période de stabilité thérapeutique. L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de rein fonctionnel unique.

##### *Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique*

Il existe un risque de brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Ainsi, les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhées ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite de traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

##### *Kaliémie*

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'association de perindopril et d'indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier du potassium plasmatique doit être effectué.

#### *Liées au perindopril*

##### *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.

##### *Population pédiatrique*

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

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

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

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute de la pression artérielle et/ou, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Parfois elle peut être aiguë lors de sa survenue et, bien que rarement, elle peut apparaître dans un délai variable. Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être à posologie plus faible et l'augmentation progressive.

##### *Sujet âgé*

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

##### *Athérosclérose*

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une attention particulière doit être portée chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à une faible posologie.

##### *Hypertension rénovasculaire*

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

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

##### *Insuffisance cardiaque/ insuffisance cardiaque sévère*

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite, par conséquent perindopril

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

arginine/indapamide ne convient pas pour la posologie initiale. Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

#### *Patients diabétiques*

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.

Chez les patients diabétiques précédemment traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé surtout pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5).

#### *Différences ethniques*

De même que pour les autres IEC, le perindopril est vraisemblablement moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres patients, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

#### *Intervention chirurgicale/anesthésie*

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner une hypotension.

L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée la veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme perindopril.

#### *Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale / cardiomyopathie hypertrophique*

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une obstruction au niveau du ventricule gauche.

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Hyperkaliémie*

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont perindopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride...), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole, autre IEC, ARA II, acide acétylsalicylique  $\geq 3$  g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

#### *Liées à l'indapamide*

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### *Equilibre hydro-électrolytique*

#### *Natrémie*

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Tout traitement diurétique peut entraîner une hyponatrémie aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie avec hypovolémie peut être responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorés peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.

#### *Kaliémie*

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec oedèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques.

Dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointe, potentiellement fatales. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine qui suit la mise en route du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction. L'hypokaliémie associée à une faible concentration sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le magnésium sérique ne soit corrigé.

#### *Magnésium plasmatique*

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, y compris l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### *Calcémie*

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

#### *Glycémie*

Le contrôle de la glycémie est important chez les diabétiques, en particulier lorsque les taux de potassium plasmatiques sont bas.

#### *Acide urique*

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

#### *Fonction rénale et diurétiques*

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

$$cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$$

avec : l'âge exprimé en années,  
le poids en Kg,  
la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut cependant aggraver une insuffisance rénale préexistante.

#### *Sportifs*

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

#### *Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé*

Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte permanente de la vision. Le traitement initial consiste à arrêter le médicament le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé.

#### *Excipients*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### Communes au perindopril et à l'indapamide :

#### *Association déconseillée :*

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

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières :*

- Baclofène: Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur, si nécessaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide acétylsalicylique  $\geq 3$  g/jour) :

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS (p. ex. acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) peut réduire l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, et une élévation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

*Associations nécessitant des précautions d'emploi :*

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

*Liées au perindopril :*

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensinealdostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

*Médicaments entraînant une hyperkaliémie*

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

*Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) :*

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
- Traitements par circulation extra-corporelle : Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémodiafiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.
- Sacubitril/valsartan: L'utilisation concomitante de périndopril et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'ECA peut augmenter le risque d'angio-œdème. Le sacubitril/valsartan ne doit pas être démarré avant 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril. Le traitement par périndopril ne doit être débuté que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*Associations déconseillées :*

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).
- Traitement associant un IEC avec un ARA II : il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aigue) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

- Estramustine : risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un oedème angioneurotique (angioedème).
- Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) : Les patients prenant simultanément du cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).
- Diurétiques épargneurs de potassium (triamtèrene, amiloride), potassium (sels de) : Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du perindopril aux médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

*Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières :*

- Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) : des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Diurétiques non-épargneurs de potassium : les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de perindopril. *Dans l'hypertension artérielle*, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie/déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible et augmenté progressivement. *Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique*, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé. Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.
- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone) : avec l'éplérénone ou la spironolactone à des doses comprises entre 12.5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC : Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.
- Racecadotril : les inhibiteurs de l'ECA (par exemple le périndopril) sont connus pour provoquer un œdème de Quincke. Ce risque peut être élevé en cas d'utilisation concomitante avec le racecadotril (un médicament utilisé contre la diarrhée aiguë).
- Inhibiteurs de mTOR (par exemple : sirolimus, évérolimus, temsirolimus) : les patients prenant un traitement concomitant par des inhibiteurs de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

*Associations nécessitant des précautions d'emploi :*

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs : la prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du perindopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.
- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale) ou procainamide : Une administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (voir rubrique 4.4).
- Anesthésiques : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (voir rubrique 4.4).
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) : Augmentation du risque d'angio-œdème, du fait de la diminution de l'activité de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients co-traités par un IEC.
- Sympathomimétiques : les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.
- Or : des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont rarement été signalées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate sodique) et un IEC (dont perindopril) de façon concomitante.

*Liées à l'indapamide :*

*Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières :*

- Médicaments induisant des *torsades de pointe* : en raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointes comme entre autres : antiarythmiques de classe Ia (ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (ex. amiodarone, dofétilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ; certains antipsychotiques phénothiazines (ex. chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (ex. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (ex. dropéridol, halopéridol), autre antipsychotique (ex. pimozide) ; autres substances (ex. bépéridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT.
- Médicaments hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et correction si nécessaire ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.
- Préparations digitaliques : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et de l'ECG, reconsidérer le traitement si nécessaire.
- Allopurinol : l'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

*Associations nécessitant des précautions d'emploi :*

- Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamterène) : dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et le traitement reconsidéré si nécessaire.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.
- Calcium (sels de) : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Vu les effets des composants individuels de cette association sur la grossesse et l'allaitement, Perindopril/Indapamide Krka n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Perindopril/Indapamide Krka est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse.

Perindopril/Indapamide Krka n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement par Perindopril/Indapamide Krka en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

##### *Grossesse*

##### *Lié au perindopril :*

L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par IEC est considérée comme indispensable.

Si une grossesse est confirmée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié.

Une exposition à un IEC pendant le deuxième et le troisième trimestre est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IEC pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée. Chez les enfants dont les mères ont reçu des IEC, la survenue d'une hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

##### *Lié à l'indapamide :*

Il n'existe pas de données où il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel ainsi que le flux sanguin utéro-placentaire ce qui peut entraîner une ischémie foeto-placentaire et un retard de croissance.

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

##### *Allaitement*

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Perindopril/Indapamide Krka n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Lié au perindopril :

En raison de l'absence d'information concernant l'administration de perindopril durant l'allaitement, perindopril n'est pas recommandée et d'autres traitements mieux connus sont conseillés durant l'allaitement en particulier lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Lié à l'indapamide :

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

L'indapamide est structurellement très proche des diurétiques thiazidiques qui ont été associés à une diminution ou même une suppression de la lactation pendant la période d'allaitement. L'indapamide n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

*Fertilité*

Commun au perindopril et à l'indapamide :

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

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

*Lié au perindopril, à l'indapamide et à Perindopril/Indapamide Krka*

Les deux constituants, pris séparément ou associés dans Perindopril/Indapamide Krka ne modifient pas la vigilance, mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, spécialement en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

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

**4.8 Effets indésirables**

a. Résumé du profil de sécurité

L'administration de perindopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le perindopril : sensation vertigineuse, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, contractures musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

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

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Très rares ( $< 1/10\ 000$ )
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Perindopril	Indapamide
<b>Infections et infestations</b>	Rhinite	Très rares	-
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rares	Très rares
	Anémie aplasique	-	Très rares
	Pancytopénie	Très rares	-
	Leucopénie	Très rares	Très rares
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rares	-
	Anémie hémolytique	Très rares	Très rares
<b>Affections du système immunitaire</b>	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rares	Très rares
	Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques).	-	Fréquent
<b>Troubles endocriniens</b>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Rares	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquents*	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4)	Peu fréquents*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4)	Peu fréquents*	Fréquence indéterminée
	Hypercalcémie	-	Très rares
	Hypokaliémie (voir rubrique 4.4)	-	Fréquent
	Hypochlorémie	-	Rares
<b>Affections psychiatriques</b>	Hypomagnésémie	-	Rares
	Changement d'humeur	Peu fréquents	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquents	-
	Dépression	Peu fréquents	-
<b>Affections du système nerveux</b>	Confusion	Très rares	-
	Sensations vertigineuses	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rares
	Paresthésie	Fréquent	Rares
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquents*	-
	Syncope	Peu fréquents*	Fréquence indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rares	-
En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Fréquence indéterminée	

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Myopie (voir section 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Vision trouble	-	Fréquence indéterminée
	Glaucome aigu à angle fermé	-	Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertiges	Fréquent	Rares
	Acouphènes	Fréquent	-
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquents*	-
	Tachycardie	Peu fréquents*	-
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rares	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardia ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rares	Très rares
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rares	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rares
	Vascularite	Peu fréquents*	-
	Rougir	Rares	-
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquents	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rares	-
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rares
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rares
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquents
	Bouche sèche	Peu fréquents	Rares
Pancréatite	Très rares	Très rares	
<b>Affections hépato-biliaires</b>	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rares	Fréquence indéterminée
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rares
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Prurit	Fréquent	-
	Rash	Fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquents	Très rares
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquents	Très rares
	Purpura	-	Peu fréquents

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Hyperhidrose	Peu fréquents	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquents*	Fréquence indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquents*	-
	Aggravation d'un psoriasis	Rares*	-
	Erythème multiforme	Très rares	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rares
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rares
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Peu fréquents*	-
	Myalgie	Peu fréquents*	-
	Faiblesse musculaire	-	Fréquence indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale	Peu fréquents	-
	Anurie/oligurie	Rares	-
	Insuffisance rénale aiguë	Rares	Très rares
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysérection	Peu fréquents	Peu fréquents
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquents*	-
	Malaise	Peu fréquents*	-
	OEdème périphérique	Peu fréquents*	-
	Fièvre	Peu fréquents*	-
	Fatigue	-	Rares
<b>Investigations</b>	Augmentation de l'urée sanguine.	Peu fréquents*	-
	Augmentation de la créatininémie.	Peu fréquents*	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rares	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rares	Fréquence indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rares	-
	Elévation de la glycémie	-	Fréquence indéterminée
	Elévation de l'uricémie	-	Fréquence indéterminée
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Chute	Peu fréquents*	-

\* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Description des effets indésirables sélectionnés

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- Indapamide 1,5 mg : potassium plasmatique < 3,4 mmol/l a été observé chez 10 % des patients et < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 25 % des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

L'événement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension avec cliniquement possibilité de nausées, vomissements, crampes, sensations vertigineuses, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

### Conduite à tenir

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.

Le perindoprilate, forme active de perindopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, IEC et diurétiques, code ATC : C09BA04.

Perindopril/Indapamide Krka est l'association de perindopril, sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé. Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive des deux produits associés.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Mécanisme d'action

#### Lié à Perindopril/Indapamide

Perindopril/Indapamide Krka entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

#### Lié à perindopril

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

Il en résulte :

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

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

Perindopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le perindoprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Perindopril réduit le travail du coeur :

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

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

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires. Les épreuves d'effort sont également améliorées.

#### Lié à l'indapamide :

Indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

### Effets pharmacodynamiques

#### Lié à Perindopril/Indapamide Krka

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, Perindopril/Indapamide Krka exerce un effet antihypertenseur dosedépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en positions couchée ou debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de Perindopril et Indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administré seul.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

PICXEL, une étude multicentrique randomisée en double aveugle avec contrôle actif a évalué par échocardiographie l'effet de la combinaison perindopril-indapamide sur l'HVG en le comparant à l'effet d'une monothérapie par énalapril.

Dans l'étude PICXEL, des patients hypertendus atteints d'HVG (définie comme un indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m<sup>2</sup> chez les hommes et > 100 g/m<sup>2</sup> chez les femmes) ont été randomisés soit à une combinaison contenant 2 mg de perindopril tert-butylamine (équivalent à 2,5 mg de perindopril arginine) et 0,625 mg d'indapamide, soit à 10 mg d'énalapril une fois par jour pendant un an de traitement. La dose était adaptée en fonction du contrôle tensionnel, allant jusqu'à 8 mg pour le perindopril tert-butylamine (équivalent à 10 mg de perindopril arginine) et 2,5 mg pour l'indapamide, ou 40 mg pour l'énalapril, une fois par jour. Seulement 34% des sujets ont continués à être traités par 2 mg de perindopril tert-butylamine (équivalent à 2,5 mg de perindopril arginine) et 0,625 mg d'indapamide (contre 20% de sujets traités par 10 mg d'énalapril).

A la fin du traitement, l'IMVG avait plus diminué significativement dans le groupe perindopril-indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) chez tous les patients randomisés. La différence entre les groupes en ce qui concerne la modification de l'IMVG était de -8,3 (IC à 95% (-11,5 à -5,0), p < 0,0001). Un meilleur effet sur l'IMVG a été obtenu avec des doses de perindopril/indapamide plus élevées que celles approuvées pour Perindopril/Indapamide Krka 5 mg/1,25 mg.

En ce qui concerne la tension artérielle, les différences moyennes estimées entre les groupes dans la population randomisée ont été de -5,8 mmHg (IC à 95% (de -7,9 à -3,7) p < 0,0001) pour la pression systolique et de -2,3 mmHg (IC à 95% (de -3,6 à -0,9) p = 0,0004) pour la pression diastolique, en faveur du groupe perindopril/indapamide.

#### Liés au perindopril

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

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

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans tachyphylaxie.

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

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

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

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

#### *Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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.

#### Liés à l'indapamide

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

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

Indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

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

#### Population pédiatrique

Aucune donnée d'utilisation de Perindopril/Indapamide Krka chez les enfants n'est disponible.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Liées à Perindopril/Indapamide Krka

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

#### Liées au perindopril

##### Absorption et biodisponibilité

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

La prise d'aliments diminuant la transformation en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, perindopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

##### Distribution

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du perindoprilate. La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### Biotransformation

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

#### Elimination

Le perindoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

#### Linéarité/non-linéarité

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de perindopril et son exposition plasmatique.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

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

##### *Insuffisance rénale*

Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

##### *En cas de dialyse*

La clairance de dialyse du perindoprilate est de 70 ml/min.

##### *Cirrhose*

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

#### Liées à l'indapamide

#### Absorption

Indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif. Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'homme environ une heure après la prise orale du produit.

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

#### Biotransformation et Elimination

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

#### Population particulière

##### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Perindopril/Indapamide Krka a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant l'association fait

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

apparaître une toxicité digestive chez le chien et des effets maternotoxiques majorés chez le rat (par rapport à perindopril).

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de calcium hexahydraté  
 Cellulose microcristalline (E460)  
 Cellulose microcristalline silicifiée  
     Cellulose microcristalline (E460)  
     Silice colloïdale anhydre  
 Amidon prégélatinisé  
 Hydrogénocarbonate de sodium  
 Silice colloïdale hydratée  
 Stéarate de magnésium (E470b)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu) en boîtes de 10, 30, 60, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

BE592675

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

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 12/2021