

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg comprimés pelliculés

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

*Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg* : Chaque comprimé pelliculé contient 1,6975 mg de périndopril, correspondant à 2,5 mg de périndopril arginine et 0,625 mg d'indapamide.

*Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg* : Chaque comprimé pelliculé contient 3,395 mg de périndopril, correspondant à 5 mg de périndopril arginine et 1,25 mg d'indapamide.

Excipients à effet notoire : contient de la lécithine (de soja)

*Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg* : Chaque comprimé contient 33,325 mg de lactose monohydraté

*Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg* : Chaque comprimé contient 66,650 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs en forme de gélules, biconvexes, comportant l'impression 'P', une barre de cassure et '1' sur une face et l'impression 'M', une barre de cassure et '1' sur l'autre face.

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs en forme de gélules, biconvexes, portant l'impression 'PI' sur une face et l'impression 'M2' sur l'autre face.

La barre de cassure sert à faciliter le fractionnement du comprimé pour le rendre plus facile à avaler, et non à diviser le comprimé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la tension artérielle est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par périndopril.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

La dose habituelle est de 1 comprimé pelliculé de Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg par jour en une prise unique.

Si la tension artérielle n'est pas contrôlée par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg après un mois de traitement, la dose peut être doublée.

Un comprimé pelliculé de Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg par jour en une prise unique. Dans la mesure du possible, une adaptation individuelle de la dose basée sur les composants est recommandée. Si les données cliniques le justifient, la transition directe de la monothérapie à Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg peut être envisagée.

#### *Patients âgés (voir rubrique 4.4)*

Le traitement doit être instauré à la dose normale de 1 comprimé pelliculé de Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg par jour. Le traitement par Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg comprimés pelliculés doit être instauré après une prise en compte de la réponse tensionnelle et de la fonction rénale.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)*

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), il est recommandé d'instaurer le traitement par une dose appropriée de l'association libre. La dose maximale de périndopril arginine est de 2,5 mg par jour.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucune modification posologique n'est nécessaire. Le suivi médical habituel inclura des contrôles fréquents de la créatininémie et de la kaliémie.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)*

En cas d'insuffisance hépatique grave, le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucune modification posologique n'est nécessaire.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du perindopril arginine/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

### Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg de préférence le matin et avant le repas.

### 4.3 Contre-indications

#### *Liées au périndopril*

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre IECA ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6.1).
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) associé à un traitement antérieur par un IECA.
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Utilisation concomitante avec l'association sacubitril/valsartan. Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg ne doit pas être initié moins de 36 heures après la dernière dose de l'association fixe sacubitril/valsartan (voir aussi 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 l'indapamide ou à tout autre sulfamide
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- Encéphalopathie hépatique
- Insuffisance hépatique grave
- Hypokaliémie
- En règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des agents non antiarythmiques provoquant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5)
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

#### *Liées à Perindopril/Indapamide Viatris*

- Hypersensibilité à l'un des excipients
- Patients allergiques aux arachides ou au soja (lécithine)
- L'association de Perindopril/Indapamide Viatris à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Compte tenu du manque d'expérience thérapeutique, Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg ne doit pas être utilisé chez :

- les patients dialysés
- les patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

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

## Mises en garde spéciales

### Communes au périndopril et à l'indapamide

#### ***Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg comprimés pelliculés***

Pour l'association à faible dose Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg, on n'a observé aucune réduction significative des effets indésirables du médicament par rapport aux plus faibles posologies approuvées pour les composants individuels, sauf en ce qui concerne l'hypokaliémie (voir rubrique 4.8). On ne peut exclure une fréquence accrue des réactions idiosyncrasiques si le patient est exposé simultanément à deux agents antihypertenseurs nouveaux pour lui. Pour réduire ce risque au minimum, il convient de surveiller étroitement le patient.

#### *Lithium*

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

### Liées au périndopril

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

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez les patients prenant des IECA. **Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent pas d'autres facteurs de complications, les cas de neutropénie sont rares. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence** chez les patients présentant une collagénose vasculaire, chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur, un traitement par l'allopurinol ou le procaïnamide, ainsi que chez les patients présentant une association de ces facteurs de complications, en particulier en cas d'atteinte préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont contracté des infections graves, qui, dans certains cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, une surveillance périodique du nombre de leucocytes est conseillée et il convient de demander aux patients de signaler tout signe d'infection (p. 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 des IECA, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

#### *Hypersensibilité/Angio-œdème*

De rares cas d'angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, notamment par le périndopril (voir rubrique 4.8).

Ces phénomènes peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement. Si de tels symptômes apparaissent, **il y a lieu d'arrêter immédiatement la prise de périndopril et de mettre en place une surveillance appropriée pour assurer la disparition complète des**

**symptômes avant de laisser le patient rentrer chez lui. Lorsque l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le trouble régresse généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager les symptômes.**

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, il faut administrer sans attendre un traitement approprié incluant éventuellement une solution sous-cutanée d'adrénaline 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou prendre des mesures visant à maintenir la perméabilité des voies aériennes.

L'incidence des angio-œdèmes rapportés est plus élevée chez les patients de race noire sous IECA que chez les autres patients.

Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils prennent un IECA (voir rubrique 4.3).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par IECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ces symptômes n'étaient pas précédés d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic d'angio-œdème a été posé soit par des procédures incluant une tomodensitométrie abdominale, une échographie, soit lors d'une chirurgie, et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IECA. Lorsque les patients sous IECA présentent une douleur abdominale, l'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel.

L'utilisation concomitante IECA et de l'association fixe sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par l'association fixe sacubitril/valsartan ne doit pas être initié moins de 36 heures après la dernière dose du traitement par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg. Le traitement par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg ne doit pas être initié moins de 36 heures après la dernière dose de l'association fixe sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante IECA et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou de vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). La prudence s'impose lors de l'instauration de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de vildagliptine chez un patient qui prend déjà un IECA.

#### *Réactions anaphylactoïdes au cours d'un traitement de désensibilisation*

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportés lors de l'administration IECA pendant un traitement de désensibilisation à base de venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Les IECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients allergiques traités pour désensibilisation, et ils doivent être évités chez les patients recevant une immunothérapie par venin. Néanmoins, ces réactions peuvent être prévenues en interrompant temporairement IECA (pendant au moins 24 heures avant le traitement) chez les patients qui nécessitent à la fois un IECA et une désensibilisation.

#### *Réactions anaphylactoïdes au cours d'une hémodialyse et d'une aphérèse des LDL*

Dans de rares cas, des patients recevant des IECA lors de l'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant le traitement par l'IECA avant chaque aphaérese.

### ***Patients hémodialysés***

**Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes à haute perméabilité (par exemple AN 69®) et traités en concomitance par un IECA.** Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agents antihypertenseurs.

### *Hyperaldostéronisme primaire*

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.

### *Diurétiques d'épargne potassique, sels de potassium*

L'association du périmdopril avec des diurétiques d'épargne potassique ou des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

### *Fécondité, grossesse et allaitement*

Les traitements par IECA ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit jugée essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur, dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation du périmdopril pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

### Liées à l'indapamide

### Encéphalopathie hépatique

Si la fonction hépatique est altérée, 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 réactions de photosensibilité ont été rapportées avec des thiazides et des diurétiques thiazidiques apparentés (voir rubrique 4.8.). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des UVA artificiels.

### **Précautions d'utilisation**

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

#### *Insuffisance rénale*

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

Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont les tests rénaux sanguins ont mis en évidence une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être interrompu et éventuellement repris soit à faible dose, soit avec un seul des composants. Chez ces patients, le suivi médical habituel comprend un contrôle fréquent du potassium et de la créatinine, après deux semaines de traitement, puis tous les mois en période de stabilité thérapeutique. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés, principalement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ou d'une affection rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale.

Ce médicament n'est habituellement pas recommandé en cas de sténose de l'artère rénale bilatérale ou de rein fonctionnel unique.

#### *Hypotension et déplétion hydrique/électrolytique*

Il existe un risque d'hypotension soudaine en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Les signes cliniques de déséquilibre hydrique et électrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront donc 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 solution saline isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une tension artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à une dose réduite, soit avec un seul des composants.

#### *Kaliémie*

L'association de périndopril 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, des contrôles réguliers des taux de potassium plasmatique s'imposent.

### *Excipients*

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

Ce médicament contient du soja – voir rubrique 4.3.

### Liées au périndopril

#### *Toux*

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Elle se caractérise par sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. En présence de ce symptôme, une étiologie iatrogénique doit être envisagée. Dans le cas où la prescription d'un IECA est malgré tout privilégiée, la poursuite du traitement peut être envisagée.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la tolérance du périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies.

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

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée plus particulièrement au cours des déplétions hydrique et électrolytique importantes (régime hyposodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la tension artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose associée à un œdème et à une ascite.

L'inhibition de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut donc provoquer, surtout lors de la première administration et au cours des deux premières semaines de traitement, une chute subite de la tension artérielle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Occasionnellement, ce phénomène peut survenir de façon aiguë (rare) et à tout moment du traitement.

Dans de tels cas, le traitement doit être instauré à plus faible dose et la posologie sera augmentée progressivement.

#### *Patients âgés*

La fonction rénale et la kaliémie doivent être contrôlées avant le début du traitement. La dose initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, surtout en cas de déplétion hydrique et électrolytique, afin d'éviter toute survenue brutale d'une hypotension.

#### *Patients ayant une athérosclérose avérée*

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une attention particulière sera accordée aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en instaurant le traitement à faible dose.

#### *Hypertension rénovasculaire*

Le traitement de l'hypertension rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire et qui sont dans l'attente d'une chirurgie correctrice ou lorsque la chirurgie n'est pas possible.

Si Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital à faible posologie et la fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées, car certains patients ont développé une insuffisance rénale fonctionnelle, qui s'est avérée réversible à l'arrêt du traitement.

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

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave (de stade IV), le traitement doit être instauré sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Chez les patients hypertendus atteints d'une insuffisance coronarienne, le traitement par bêtabloquant ne doit pas être arrêté : l'IECA doit être ajouté au bêtabloquant.

#### *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. La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques traités au préalable par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, en particulier au cours du premier mois de traitement par un IECA (voir rubrique 4.5).

#### *Différences ethniques*

Comme d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le périndopril semble être moins efficace pour réduire la tension artérielle des personnes de race noire que celle des personnes appartenant à d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine au sein de la population noire hypertendue.

#### *Intervention chirurgicale/anesthésie*

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent provoquer une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier si l'agent anesthésique administré possède un potentiel hypotenseur.

Il est donc recommandé d'interrompre les IECA de longue durée d'action (comme le périndopril) un jour avant l'intervention, si possible.

*Sténose valvulaire aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique*

Les IECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction du débit ventriculaire gauche.

### *Insuffisance hépatique*

Dans de rares cas, les IECA ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique, évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) vers le décès. Le mécanisme en cause n'est pas élucidé. Les patients sous IECA qui développent un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent arrêter de prendre l'IECA et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir rubrique 4.8).

### *Hyperkaliémie*

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IECA, dont péridopril. Les IECA peuvent provoquer une hyperkaliémie, car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est habituellement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent ceux associées à une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtèrene, amiloride, ...), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium; ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (p. ex. : héparines, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole, autres IECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-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. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IECA, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées.

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

#### *Équilibre hydro-électrolytique*

##### *a) Natrémie*

La natrémie doit être contrôlée avant l'instauration du traitement, puis à intervalles réguliers. La diminution des taux de sodium peut initialement être asymptomatique, raison pour laquelle un contrôle régulier est indispensable. Les contrôles doivent être encore plus fréquents chez les patients âgés et chez les patients 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 chlorures peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.

##### *b) Kaliémie*

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont associés à un risque majeur de déplétion potassique associée à une hypokaliémie. 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, telles que les sujets âgés et/ou souffrant de malnutrition (qu'ils prennent ou non plusieurs médicaments), les patients cirrhotiques présentant des œdèmes et une ascite, les patients coronariens et les patients insuffisants cardiaques.

Dans de tels cas, l'hypokaliémie accroît la toxicité cardiaque des glucosides cardiotoniques et le risque d'arythmies.

Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. À l'instar de la bradycardie, l'hypokaliémie agit comme un facteur favorisant la survenue d'arythmies graves, en particulier des torsades de pointes, qui sont 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 première semaine qui suit le début du traitement.

Si une hypokaliémie est détectée, elle doit être corrigée. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

#### *c) Calcémie*

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire des taux de calcium. Une hypercalcémie importante peut être liée à une hyperparathyroïdie non diagnostiquée. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

#### *Magnésium plasmatique*

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

#### *Glycémie*

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

#### *Acide urique*

Les patients hyperuricémiques peuvent présenter une tendance accrue aux crises de goutte.

#### *Fonction rénale et diurétiques*

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

Chez le patient âgé, la valeur de la créatininémie doit être ajustée pour tenir compte de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids corporel} / 0,814 \times \text{créatinine plasmatique}$$

avec : l'âge exprimé en années  
le poids corporel exprimé en kg  
la créatinine plasmatique exprimée en micromole/l

Cette formule s'applique aux sujets âgés de sexe masculin et doit être adaptée chez les femmes, en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, résultant de la perte en eau et en sodium provoquée par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais peut néanmoins aggraver une insuffisance rénale préexistante.

### *Athlètes*

Les athlètes doivent tenir compte du fait que ce médicament contient une substance active susceptible d'induire une réaction positive dans les tests d'antidopage.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque d'apparition d'un glaucome aigu à angle fermé incluent notamment les antécédents d'allergie aux sulfamidés ou à la pénicilline.

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

### Communes au périndopril et à l'indapamide

#### *Utilisation concomitante non recommandée*

#### *Lithium*

Des cas d'élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été signalés lors de l'administration concomitante de lithium et d'IECA. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut encore accroître les concentrations de lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium associé aux IECA. L'utilisation du périndopril en association avec l'indapamide et le lithium n'est pas recommandée ; toutefois, si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

#### *Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière*

### *Baclofène*

Potentialisation de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide acétylsalicylique $\geq 3$ g/jour)*

Lorsque des IECA sont administrés simultanément à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (à savoir acide acétylsalicylique administré selon les schémas posologiques des anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation concomitante d'IECA et d'AINS peut accroître le risque de dégradation de la fonction rénale, notamment sous la forme d'une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et elle peut augmenter le taux de potassium sérique, surtout chez les patients qui présentent déjà une altération de la fonction rénale. Cette association ne doit être administrée qu'avec précaution, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut envisager de surveiller la fonction rénale dès l'instauration d'une thérapie concomitante, puis périodiquement.

### *Utilisation concomitante à prendre en compte*

#### *Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques*

Augmentation de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique (effet additif).

#### *Corticostéroïdes, tétracosactide*

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée due aux corticostéroïdes).

#### *Autres agents antihypertenseurs*

L'utilisation concomitante d'autres antihypertenseurs avec périndopril/indapamide peut induire un effet hypotenseur additionnel.

### Liées au périndopril

#### *Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème*

L'utilisation concomitante d'IECA et de l'association fixe sacubitril/valsartan est contre-indiquée, car elle augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du périndopril.

Le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IECA et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou de gliptines (p. ex. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

#### *Médicaments entraînant une hyperkaliémie*

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg.

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 (p. ex. spironolactone, le triamtérene ou l'amiloride), les IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Dès lors, l'association de Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

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

Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de 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 du sang avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (p. 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.

#### *Associations déconseillées*

- Aliskiren : le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

#### *• Traitement associant un IECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-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 un IECA et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (p. ex : association d'un IECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-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 œdème angioneurotique (angio-œdème).

- *Diurétiques épargneurs de potassium (p ex. : triamtérene, amiloride...), potassium (sels de)* Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du péridopril 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 « Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière ».

#### *Ciclosporine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IECA et de ciclosporine. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

#### *Héparine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IECA et d'héparine. Une surveillance du potassium sérique est recommandée.

#### *Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière*

##### *Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux)*

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants 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 sujets à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IECA. 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 périndopril. 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 IECA ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IECA doit être instauré à une dose faible et augmenté progressivement. Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique, l'IECA 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 IECA.

##### • 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'IECA : dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec des IECA 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.

Rapporté avec le captopril et l'énalapril.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut renforcer l'effet hypoglycémiant chez les diabétiques traités par insuline ou par sulfamides hypoglycémiants. La survenue d'épisodes hypoglycémiques est très rare (amélioration de la tolérance au glucose, s'accompagnant d'une diminution des besoins en insuline).

#### *Utilisation concomitante à prendre en compte*

### *Antihypertenseurs et vasodilatateurs*

La prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du péridopril. 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 immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procaïnamide*

L'administration concomitante avec des IECA peut accroître le risque de leucopénie.

### *Anesthésiques*

Les IECA peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir rubrique 4.4).

### *Sympathomimétiques*

Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IECA.

### *Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)*

Un traitement préalable par des diurétiques à doses élevées peut induire une déplétion volumique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par péridopril.

### *Or*

Des réactions nitroïdes (symptômes incluant une rougeur faciale, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant un traitement à base d'or injectable (aurothiomalate de sodium) en association avec un traitement par un IECA, y compris le péridopril.

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).

### Liées à l'indapamide

#### *Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière*

#### *Médicaments induisant des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec prudence lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe, comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol), certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), les benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), les butyrophénones (dropéridol, halopéridol), d'autres neuroleptiques (pimozide); d'autres substances telles que bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine,

vincamine IV, méthadone, astémizole, terféndine. Cette mise en garde concerne la prévention de l'hypokaliémie et sa correction si nécessaire (surveillance de l'intervalle QT).

#### *Médicaments hypokaliémiants*

Amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants : Risque accru d'hypokaliémie (effet additif). Surveiller la kaliémie et la corriger si nécessaire ; une attention particulière est requise en cas de traitement par glucosides cardiotoniques. Utiliser des laxatifs non stimulants.

#### *Glucosides cardiotoniques*

Les faibles taux de potassium et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des glucosides cardiotoniques. La kaliémie et/ou le magnésium plasmatique et l'ECG doivent être contrôlés, et le traitement sera reconsidéré si nécessaire.

#### *Allopurinol*

L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

#### *Utilisation concomitante à prendre en compte*

#### *Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène)*

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, provoquée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et en particulier aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromoles/l) chez la femme.

#### *Produits de contraste iodés*

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, il existe un risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses élevées de produits de contraste iodés. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.

#### *Calcium (sels de)*

Risque d'augmentation de la calcémie suite à une 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**

Compte tenu des effets des composants individuels de cette association sur la grossesse et l'allaitement, Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

#### **Grossesse**

##### En rapport avec le périndopril

**L'utilisation d'IECA n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IECA au cours du premier trimestre de la grossesse ne sont pas probantes ; toutefois, on ne peut exclure l'existence d'un risque légèrement accru. À moins que la poursuite d'un traitement par IECA ne soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité durant la grossesse est bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Il a été démontré que l'exposition à un traitement par IECA durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse induit une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à des IECA au cours du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Les nourrissons dont la mère a pris des IECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter tout signe d'hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

##### En rapport avec 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 à des thiazides au cours du troisième trimestre de grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéroplacentaire, ce qui peut entraîner une ischémie fœto-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**

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg est contre-indiqué pendant l'allaitement. **Une décision doit donc être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg, en prenant en compte l'importance de ce pour la mère.**

#### *En rapport avec le périndopril*

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation du périndopril pendant l'allaitement, ce médicament n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements présentant des profils de tolérance mieux établis durant l'allaitement, en particulier lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de nourrissons prématurés.

#### *En rapport avec l'indapamide*

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides 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 périndopril 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**

### Liés à périndopril, indapamide et Perindopril/Indapamide Viatris

Les deux substances actives, administrées individuellement ou en association dans Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg, n'affectent pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais des réactions individuelles liées à une faible tension artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

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

## **4.8 Effets indésirables**

### **a. Résumé du profil de sécurité**

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique provoquée par l'indapamide. Deux pour cent des patients traités par Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l). Quatre pour cent des patients traités par Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : 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 : hypokaliémie, 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 au cours de traitements et ont été classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $\leq 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $\leq 1/1.000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10.000$ ) ; 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 rare	-
<b>Troubles endocriniens</b>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare	-
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
	Pancytopenie	Très rare	-
	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques).	-	Fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypokaliémie	-	Fréquent
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
	Hypercalcémie	-	Très rare
<b>Affections psychiatriques</b>	Changement d'humeur	Peu fréquent	-
	Dépression	Peu fréquent*	-

	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
	Confusion	Très rare	-
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensations vertigineuses	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-
	Syncope	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Myopie (voir section 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Glaucome aigu à angle fermé	-	Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien	-	Fréquence indéterminée
	Vision trouble	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	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 rare
	Vascularite	Peu fréquent *	-
	Bouffée congestive	Rare*	-
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée	-
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-

<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rare
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare
<b>Affections hépato-biliaires</b>	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Fréquence indéterminée
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare
<b>Affections de la peau et des tissus souscutanés</b>	Prurit	Fréquent	-
	Rash	Fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Purpura	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-
	Aggravation d'un psoriasis	Rare*	-
	Erythème multiforme	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Peu fréquent*	-
	Myalgie	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Faiblesse musculaire	-	Fréquence indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare
	Anurie/oligurie	Rare*	-
	Insuffisance rénale aiguë	Rare	-
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-
	Malaise	Peu fréquent*	-
	OEdème périphérique	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent*	-
	Fatigue	-	Rare
<b>Investigations</b>	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent*	-

	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Fréquence indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	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 fréquent*	-

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

#### Description de certains effets indésirables

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 : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée 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 :

#### Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

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

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

#### Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

L'effet indésirable le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, des vomissements, des crampes, des étourdissements, une somnolence, une confusion mentale, ainsi qu'une oligurie pouvant évoluer vers une anurie (par hypovolémie). Des troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

### Prise en charge

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

Si une hypotension importante se produit, elle peut être traitée en plaçant le patient en décubitus dorsal, en position déclive. Si nécessaire, une perfusion intraveineuse d'une solution saline isotonique peut être administrée, ou tout autre moyen de remplissage vasculaire peut être utilisé.

Le périndoprilate, la forme active du périndopril, est dialysable (voir rubrique 5.2).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : périndopril et diurétiques, code ATC : C09BA04

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg est une association de sel périndopril 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 composants pris séparément, auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive synergique des deux produits associés.

#### **Mécanisme d'action pharmacologique**

##### Lié à Perindopril/Indapamide Viatris

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg induit une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

##### Lié au périndopril

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice ; en outre, cette enzyme stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal et stimule la dégradation de la bradykinine (une substance vasodilatatrice) en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, car l'aldostérone n'exerce plus de rétrocontrôle négatif,
- une diminution de la résistance périphérique totale, avec une action préférentielle sur le lit vasculaire des muscles et des reins, sans que cette diminution ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

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

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur sur les veines, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge,
- par une diminution de la résistance périphérique totale : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution de la résistance vasculaire périphérique totale,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation du débit sanguin régional au niveau des muscles.

Les épreuves d'effort ont également mis en évidence une amélioration.

### Lié à l'indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à cycle indole, apparenté, sur le plan pharmacologique, aux diurétiques thiazidiques. Il inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, dans une moindre mesure, augmente l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant ainsi la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

### **Caractéristiques de l'action antihypertensive**

#### Liées à Perindopril/Indapamide Viatris

Chez les patients hypertendus, quel que soit l'âge, Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique en position couchée ou debout. Cet effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures. La baisse de la tension artérielle s'obtient en moins d'un mois, sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement ne provoque pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a provoqué des effets antihypertenseurs synergiques par rapport à l'administration de chacun de ces produits en monothérapie.

#### ***Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg comprimés pelliculés***

L'effet de l'association faiblement dosée Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été étudié.

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par comparateur actif, a évalué par échocardiographie l'effet de l'association périndopril/indapamide sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) par rapport à l'énalapril en monothérapie.

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus présentant une HVG (définie par un indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m<sup>2</sup> chez l'homme et > 100 g/m<sup>2</sup> chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril tert-butylamine 2 mg (équivalent à 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, une fois par jour. La posologie a été adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle, jusqu'à 8 mg de périndopril tert-butylamine (équivalent à 10 mg de périndopril arginine) et indapamide 2,5 mg, ou jusqu'à 40 mg d'énalapril, une fois par jour. Seulement 34 % des sujets sont restés sous périndopril tert-butylamine 2 mg (équivalent à 2,5 mg de périndopril arginine)/indapamide 0,625 mg (contre 20 % avec énalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) dans la

population totale des patients randomisés. La différence observée entre les deux groupes sur le plan de l'IMVG était de -8,3 (IC à 95% (-11,5,-5),  $p < 0,0001$ ).

L'effet obtenu sur l'IMVG était meilleur avec des doses plus élevées de périndopril/indapamide qu'avec les doses commercialisées pour Périndopril/Indapamide Viartis 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg.

Concernant la tension artérielle, les différences moyennes estimées entre les groupes dans la population randomisée étaient respectivement de -5,8 mmHg (IC à 95% (-7,9, -3,7),  $p < 0,0001$ ) pour la pression artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC à 95% (-3,6, -0,9),  $p = 0,0004$ ) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

#### Liées au périndopril

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension : légère à modérée ou grave. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique en position couchée et debout.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et persiste pendant 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est élevé après 24 heures : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la tension artérielle est normalisée au bout d'un mois de traitement, et se maintient sans tachyphylaxie.

L'arrêt du traitement ne provoque pas d'hypertension rebond.

Le périndopril est doté de propriétés vasodilatatrices, restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques des artères de résistance et réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Si nécessaire, l'ajout d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie additive.

L'association d'un IECA et d'un diurétique thiazidique réduit le risque d'hypokaliémie induit 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 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 ARAII 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.

#### Liées à l'indapamide

En monothérapie, l'indapamide exerce un effet antihypertenseur qui persiste pendant 24 heures. Cet effet se manifeste à des doses pour lesquelles ses propriétés diurétiques sont minimales. Son activité antihypertensive est proportionnelle à une amélioration de la compliance artérielle et à une diminution des résistances vasculaires périphériques totale et artériolaire. L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Lorsqu'une certaine dose de diurétiques thiazidiques et apparentés est dépassée, l'effet antihypertenseur atteint un plateau, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : par conséquent, si le traitement n'est pas efficace, il ne faut pas augmenter la dose.

En outre, chez les patients hypertendus, il a été montré qu'à court, moyen et long termes, l'indapamide :

- n'a aucun effet sur le métabolisme des lipides (triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol)
- n'a aucun effet sur le métabolisme des glucides, même chez les patients hypertendus diabétiques.

#### *Population pédiatrique*

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Liées à Perindopril/Indapamide Viatris

La coadministration de périmdopril et d'indapamide ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de ces substances par rapport à leur administration séparée.

#### Liées au périmdopril

##### Absorption

Après administration orale, l'absorption de périmdopril est rapide et les concentrations maximales sont atteintes en 1 heure. La demi-vie plasmatique de périmdopril s'élève à 1 heure.

##### Biotransformation

Le périmdopril est un promédicament. Vingt-sept pour cent de la dose de périmdopril administrée atteignent la circulation sanguine sous la forme du métabolite actif, le périmdoprilate. En plus du périmdoprilate actif, périmdopril produit cinq autres métabolites, tous inactifs. Les concentrations plasmatiques maximales du périmdoprilate sont atteintes en 3 à 4 heures.

Étant donné que l'ingestion d'aliments diminue la conversion en périmdoprilate et donc sa biodisponibilité, le périmdopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

##### Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,2 l/kg pour la forme libre du périmdoprilate. La liaison du périmdoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 % ; elle concerne principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais dépend de la concentration.

##### Élimination

Le périmdoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, ce qui permet d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours. L'élimination du périmdoprilate est réduite chez les patients âgés, ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale. Un ajustement posologique est souhaitable en cas d'insuffisance rénale, en fonction du degré d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine).

La clairance de dialyse du périmdoprilate s'élève à 70 ml/min.

La cinétique du périmdopril est modifiée chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périmdoprilate formée n'est pas diminuée et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire a été mise en évidence entre la dose de périmdopril administrée et l'exposition plasmatique.

#### Liées à l'indapamide

##### Absorption

L'indapamide est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ une heure après l'administration orale du produit.

##### Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 79%.

### Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (moyenne : 18 heures). Une administration répétée ne provoque pas d'accumulation. L'élimination s'effectue essentiellement par voie urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %), sous forme de métabolites inactifs.

La pharmacocinétique n'est pas modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

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

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg et 5 mg/1,25 mg présente une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Toutefois, cette association induit une toxicité gastro-intestinale chez le chien et les effets maternotoxiques semblent accrus chez le rat (par rapport au périndopril).

Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses correspondant à une marge de sécurité très élevée par rapport aux doses thérapeutiques utilisées.

Les études précliniques menées avec le périndopril et l'indapamide séparément n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique, carcinogène ou tératogène.

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**

#### Noyau :

Silice colloïdale hydrophobe  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Maltodextrine  
Povidone (K 30)  
Glycolate d'amidon sodique (type A)

#### Pelliculage (Opadry AMB Blanc OY-B-28920) :

Lécithine (de soja) (E322)  
Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Gomme de xanthane (E415)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après première ouverture du flacon : 6 mois

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

Pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de flacons en PEHD (boîte commercialisable) contenant un flacon blanc en PEHD doté d'un bouchon à visser blanc opaque en polypropylène (PP), ainsi qu'un dessiccateur. Présentation de 30 comprimés pelliculés.

Boîte de plaquettes formées à froid composées de (polyamide/aluminium/dessiccateur en PEHD - PEHD)/aluminium. Présentation de 10, 14, 30, 60, 90 et 100 comprimés pelliculés.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

**BE:**

2,5 mg/0,625 mg

Flacon : BE414276

Plaquettes thermoformées : BE414267

5 mg/1,25 mg

Flacon : BE414294

Plaquettes thermoformées : BE414285

**LU:**

2,5 mg/0,625 mg: 2016040071

5 mg/1,25 mg: 2016040072

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

Date de première autorisation : 27/02/2012

Date de dernier renouvellement : 18/07/2022

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026

Date d'approbation : 02/2026