

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

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

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 inhibiteur de l'ECA ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) associé à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA.
- 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).

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 m²) (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

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA (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).

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. 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 inhibiteurs de l'ECA (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 inhibiteur de l'ECA. 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 d'inhibiteurs de l'ECA 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 d'inhibiteurs de l'ECA 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 inhibiteur de l'ECA.

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 d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation à base de venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Les inhibiteurs de l'ECA 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 l'inhibiteur de l'ECA (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'aphérèse 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 aphérèse.

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 inhibiteur de l'ECA. 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.

Diurétiques d'épargne potassique, sels de potassium

L'association du péridopril 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 inhibiteur de l'ECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Liées à l'indapamide

Si la fonction hépatique est altérée, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie 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 inhibiteur de l'ECA est malgré tout privilégiée, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Enfants et adolescents

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.

Autres populations à risque

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave (de stade IV) ou chez les patients atteints d'un diabète sucré insulino-dépendant (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), 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'inhibiteur de l'ECA doit être ajouté au bêtabloquant.

Patients diabétiques

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 inhibiteur de l'ECA.

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 inhibiteurs de l'ECA 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).

Potassium sérique

Les inhibiteurs de l'ECA 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. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques d'épargne potassique, du triméthoprim ou du co-trimoxazole, également dénommé triméthoprim/sulfaméthoxazole, et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique et les récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (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. Tout traitement diurétique peut provoquer une diminution des taux de sodium, susceptible d'avoir de graves conséquences. 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).

b) Kaliémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont associés à un risque majeur de déplétion potassique associée à une hypokaliémie. 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 µmole/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'inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut encore accroître les concentrations de lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium associé aux inhibiteurs de l'ECA. 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 (y compris acide acétylsalicylique à doses élevées)

Lorsque des inhibiteurs de l'ECA 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'inhibiteurs de l'ECA 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'inhibiteurs de l'ECA 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).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, tlemsirolimus) ou de vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que le potassium sérique 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. Les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts du sel contenant du potassium peuvent induire une augmentation significative du potassium sérique. La prudence s'impose également lorsque Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg est coadministré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, comme le triméthoprime et le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique d'épargne potassique tel que l'amiloride. 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 l'utilisation concomitante est indiquée, ces associations doivent être utilisées avec prudence, en contrôlant fréquemment le potassium sérique.

Ciclosporine

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

Héparine

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

Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière

Antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémiantes)

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 hypoglycémiantes. 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

Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procaïnamide

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA peut accroître le risque de leucopénie.

Anesthésiques

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains anesthésiques.

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.

Ou

Des réactions nitritoïdes (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 inhibiteur de l'ECA, 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 bépéridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénadine. Cette mise en garde concerne la prévention de l'hypokaliémie et sa correction si nécessaire (surveillance de l'intervalle QT).

Médicaments hypokaliémisants

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.

Utilisation concomitante à prendre en compte

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

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

En rapport avec le périndopril

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA 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 inhibiteurs de l'ECA 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 les deuxième et troisième trimestres 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 ICEA 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

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. En outre, de rares cas d'hypoglycémie et de thrombocytopénie ont été rapportés chez le nouveau-né après une exposition proche du terme.

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.**

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.

L'indapamide est excrété dans le lait maternel. L'indapamide est étroitement apparenté aux diurétiques thiazidiques qui ont été associés à une diminution de la production lactée, voire à sa suppression, au cours de l'allaitement. Une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides, une hypokaliémie et un ictère nucléaire peuvent survenir.

4.7 Effets sur l'appétit 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'appétit 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'appétit à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

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 mmole/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 mmole/l).

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).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare :

- Thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique.
- Une anémie (voir rubrique 4.4) a été rapportée avec des inhibiteurs de l'ECA dans des circonstances spécifiques (patients ayant subi une transplantation rénale, patients hémodialysés).

Troubles endocriniens

Rare: *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)*

Affections psychiatriques

Peu fréquent : troubles de l'humeur ou du sommeil, dépression.

Affections du système nerveux

Fréquent : paresthésie, céphalées, asthénie, sensation d'étourdissement, vertige.

Très rare : Confusion.

Affections oculaires

Fréquent : Troubles de la vision.

Fréquence indéterminée : épanchement choroïdien

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : Acouphène.

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension, orthostatique ou non (voir rubrique 4.4).

Rare : Bouffées congestives.

Affections cardiaques

Très rare : Arythmie, y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : 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. Dyspnée.

Peu fréquent : Bronchospasme.

Très rare : Pneumonie éosinophile, rhinite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Constipation, sécheresse buccale, nausées, douleurs épigastriques, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée.

Très rare : Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : En cas d'insuffisance hépatique, il existe un risque de développement d'une encéphalopathie hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Éruption cutanée, prurit, éruptions maculo-papuleuses.

Peu fréquent :

- Œdème de Quincke (angio-œdème) au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4)
- Réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques.
- Purpura.
- Aggravation éventuelle d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant.

Rare : Aggravation du psoriasis

Très rare : Érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson.

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Crampes.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Insuffisance rénale.

Rare : Insuffisance rénale aiguë, anurie/oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Impuissance, dysérection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Asthénie.

Peu fréquent : Sudation.

Investigations - Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Fréquent: Hypokaliémie (voir rubrique 4.4).
- Peu fréquent: Diminution des taux de sodium s'accompagnant d'une hypovolémie entraînant une déshydratation et une hypotension orthostatique.
- Élévation des taux d'acide urique et de la glycémie au cours du traitement.
- Légère augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquente en cas de sténose de l'artère rénale, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques et d'insuffisance rénale.
- Élévation des taux de potassium, généralement transitoire.

Rare : élévation des taux de calcium plasmatique, hypochlorémie, hypomagnésémie.

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

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@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

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 (inhibiteur de l'ECA), 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/m² chez l'homme et > 100 g/m² 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/m²) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m²) 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 inhibiteur de l'ECA et d'un diurétique thiazidique réduit le risque d'hypokaliémie induit par le diurétique seul.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Liées à Perindopril/Indapamide Viatrix

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

Liées au périndopril

Absorption

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

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

Étant donné que l'ingestion d'aliments diminue la conversion en périndoprilate et donc sa biodisponibilité, le périndopril 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 périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20% ; elle concerne principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais dépend de la concentration.

Élimination

Le périndoprilate 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 périndoprilate 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 périndoprilate s'élève à 70 ml/min.

La cinétique du périndopril est modifiée chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate 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 périndopril 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%.

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 Viatrix 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 materno-toxiques 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.

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 dessiccatif. Présentation de 30 comprimés pelliculés.

Boîte de plaquettes formées à froid composées de (polyamide/aluminium/dessiccatif 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 MARCHÉ

Viartis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

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

- 0806607: 1*10 cpr.ss blist.
- 0806611: 1*14 cpr.ss blist.
- 0806624: 1*30 cpr.ss blist.
- 0806638: 1*60 cpr.ss blist.
- 0806641: 1*90 cpr.ss blist.
- 0806655: 1*100 cpr.ss blist.
- 0806669: 1*30 cpr.(flacon HDPE)

5 mg/1,25 mg: 2016040072

- 0806672: 1*10 cpr.ss blist.
- 0806686: 1*14 cpr.ss blist.
- 0806705: 1*30 cpr.ss blist.
- 0806719: 1*60 cpr.ss blist.
- 0806722: 1*90 cpr.ss blist.
- 0806736: 1*100 cpr.ss blist.
- 0806753: 1*30 cpr.(flacon HDPE)

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

09/2023

Date d'approbation: 01/2024