

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril Viatris 2,5 mg, comprimés pelliculés

Perindopril Viatris 5 mg, comprimés pelliculés

Perindopril Viatris 10 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Perindopril Viatris 2,5 mg : Chaque comprimé contient 2,5 mg de périndopril arginine, équivalent à 1,6975 mg de périndopril.

Perindopril Viatris 5 mg : Chaque comprimé contient 5 mg de périndopril arginine, équivalent à 3,395 mg de périndopril.

Perindopril Viatris 10 mg : Chaque comprimé contient 10 mg de périndopril arginine, équivalent à 6,790 mg de périndopril.

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

Perindopril Viatris 2,5 mg: Chaque comprimé contient 33,95 mg de lactose monohydraté.

Perindopril Viatris 5 mg: Chaque comprimé contient 67,90 mg de lactose monohydraté.

Perindopril Viatris 10 mg: Chaque comprimé contient 135,80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Perindopril Viatris 2,5 mg, comprimés pelliculés sont blancs, ronds, biconvexes, gravés « PA » au-dessus de « 1 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Perindopril Viatris 5 mg, comprimés pelliculés, oblongs et de couleur verte, biconvexes, gravés « PA2 » sur une face et « M » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Perindopril Viatris 10 mg, comprimés pelliculés sont de couleur verte, ronds, gravés « PA3 » sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension: traitement de l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque: traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. *[uniquement pour 2,5 mg et 5 mg]*

Maladie coronaire stable: Réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée au profil du patient (voir rubrique 4.4) et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle

Perindopril Viatris peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale. La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec Perindopril Viatris, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée. Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Perindopril Viatris (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par Perindopril Viatris devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de Perindopril Viatris sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf. le tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'initier le traitement par Perindopril Viatris, généralement utilisé en association avec un diurétique non épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par Perindopril Viatris.

La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à

la fois avant et pendant le traitement par Perindopril Viatris (voir rubrique 4.4). *[uniquement pour 2,5 mg et 5 mg]*

Maladie coronaire stable

Le traitement par Perindopril Viatris devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée.

Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

Population particulière :

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné dans le tableau 1 ci-dessous:

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg les jours de dialyse

*La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant et chez l'adolescent. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Perindopril Viatris en une prise quotidienne le matin avant le repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4);
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique;
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).
- Allergie à l'arachide ou au soja (lécithine).
- L'association de Perindopril Viatris à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG

- [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Perindopril Viatris ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitements par circulation extra-corporelle impliquant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale significative de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie coronaire stable

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le périndopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique c'est-à-dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec Perindopril Viatris chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de Perindopril Viatris peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, Perindopril Viatris doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, (clairance de la créatinine < 60 ml/min) la posologie initiale de périndopril devra être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement.

Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement par Perindopril Viatris.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque Perindopril Viatris était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie réno-vasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Perindopril Viatris peut être nécessaire.

Patients hémodialysés

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

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de Perindopril Viatris chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypertension rénovasculaire

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

Hypersensibilité/Angio-œdème

Des angio-œdèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, Perindopril Viatris inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Perindopril Viatris doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes.

Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.3). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de perindopril arginine.

En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril arginine ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5)

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

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique

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

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

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

Race

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients de race noire. De même que pour les autres IEC, le périndopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, Perindopril Viatriis peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont périndopril. Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple: spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium ou la prise par les patients d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple: héparine, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) 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 IEC, 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).

Patients diabétiques

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

Lithium

L'association de lithium et de périndopril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts contenant 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 peuvent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Aldostéronisme primaire

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

Grossesse

Les IEC ne peuvent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Excipients

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

Ce médicament contient du soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament voir rubrique 4.3.

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

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

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

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (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 périmdopril. Le traitement contenant du périmdopril 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'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (p. ex. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec Perindopril Viatris. Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de Perindopril Viatris 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 la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Traitements par circulation extra-corporelle

Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémodilution avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque de réactions anaphylactoïdes (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.

Les patients sous diurétiques, et particulièrement ceux ayant une hypovolémie et/ou une

déplétion sodique, peuvent présenter une forte hypotension après le début du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'initier le traitement par de faibles doses de périndopril et d'augmenter la posologie de périndopril progressivement.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Aliskiren

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Traitement concomitant par IEC et ARA II

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est 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 rénineangiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

Estramustine

Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angio-œdème).

Co-trimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole)

Les patients traités de façon concomitante avec du cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) peuvent avoir un risque plus élevé d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtérène, amiloride...), suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

Hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémisants cumulés).

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtérène et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. De ce fait, l'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.

Lithium

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

Associations requérant une prudence particulière

Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux)

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC 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.

Baclofène

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.

Diurétiques non potassiques

Les patients sous diurétiques, et en particulier ceux qui ont un volume et/ou de sel appauvri, peuvent éprouver une réduction excessive de la pression artérielle après le début du traitement avec un inhibiteur de l'IEC. La possibilité d'effets hypotenseurs peut être réduite par l'arrêt du diurétique, en augmentant le volume ou l'apport en sel avant de commencer le traitement avec des doses faibles et progressives de périmdopril. Dans le cas de l'hypertension artérielle, lorsque le traitement diurétique antérieur peut avoir causé un appauvrissement de sel/volume, soit le diurétique doit être arrêté avant de commencer l'inhibiteur de l'IEC, auquel cas un non-potassium-le diurétique épargnant peut ensuite être réintroduit ou l'inhibiteur de l'IEC doit être initié avec une faible dose et progressivement augmenté. En cas d'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique, l'inhibiteur de l'IEC devrait être amorcé à une dose très faible, éventuellement après avoir réduit la dose du diurétique non prophylactique associé. Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement par inhibiteur de l'IEC.

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12.5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, 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 créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Racécadotril

Les IEC (p. ex. périmdopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être élevé lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).

Inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Associations requérant une certaine prudence

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de périndopril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Risque accru d'angio-œdème, dû à une diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

Ciclosporine

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

Héparine

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour

entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

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

Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

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

Perindopril Viatris n'affecte pas directement la vigilance, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients.

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

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité du périndopril est conforme au profil de sécurité des IEC :

Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont : étourdissement, céphalée, paresthésie, vertige, troubles visuels, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausées, vomissements, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie.

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation du périndopril et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie*	Peu fréquent
	Agranulocytose ou pancytopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, leucopénie/neutropénie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH (voir rubrique 4.4),	Très rare

	thrombocytopénie	
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)*	Peu fréquent
	Hyperkaliémie* réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) *, hyponatrémie*	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Troubles de l'humeur ou du sommeil Dépression	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie	Fréquent
	Somnolence*, syncope*	Peu fréquent
	Confusion	Très rare
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations*, tachycardie*	Peu fréquent
	Arythmie, angine de poitrine et infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections vasculaires	Hypotension et effets liés à l'hypotension	Fréquent
	Bouffée congestive	Rare
	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Vascularite*	Peu fréquent
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophile, rhinite	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, constipation	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit	Fréquent
	Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la	Peu fréquent

	langue, de la glotte et/ou du larynx, (voir rubrique 4.4) urticaire, réaction de photosensibilité*, réaction pemphigoïde*, hyperhidrose	
	Aggravation du psoriasis*	Rare
	Érythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgies*, myalgies*	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent
	Anurie/oligurie*	Rare
	Insuffisance rénale aiguë	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement érectile	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent
	Douleurs thoraciques*, malaise*, œdème périphérique*, pyrexie*	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de l'urée dans le sang*	Peu fréquent
	Augmentation de la créatinine dans le sang*	
	Augmentation de la bilirubine sanguine	Rare
	Augmentation des enzymes hépatiques	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes*	Peu fréquent

* Fréquence calculée à partir des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés à partir d'une notification spontanée

Essais cliniques:

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves: 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous périndopril que sous placebo, respectivement 6 % (n= 366) *versus* 2,1 % (n=129).

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

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : 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

4.9. Surdosage

Symptômes

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes associés à un surdosage peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

Prise en charge

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés.
Code ATC: C09AA04.

Mécanisme d'action

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikreine-kinine locaux et circulant (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines).

Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypertension:

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle: légère, modérée, sévère. On observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité anti-hypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures: le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87 - 100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices de périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio *média/lumen* des petites artères.

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque:

Périndopril réduit le travail cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge.

Les études chez l'insuffisant cardiaque ont démontré:

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Dans des études comparatives, la première administration de 2,5 mg de périndopril aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo. [uniquement pour 2,5 mg et 5 mg]

Patients atteints d'une maladie coronaire stable :

L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le périndopril à la dose de 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (Réduction du Risque Relatif de 20 %, IC 95 % [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2 % correspondant à un RRR de 22,4 % (IC 95 % [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du périndopril n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Dans une étude clinique ouverte, non comparative, 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans et ayant un débit de filtration glomérulaire $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, ont reçu du périndopril à une dose moyenne de 0,07 mg/kg.

La dose était adaptée pour chaque patient en fonction de son profil et de sa réponse tensionnelle, jusqu'à une dose maximale de 0,135 mg/kg/jour.

59 patients ont terminé la phase initiale des 3 mois de traitement et 36 patients ont terminé la phase d'extension de l'étude, correspondant à un suivi d'au moins 24 mois (durée moyenne de l'étude : 44 mois).

La pression artérielle systolique et diastolique est restée stable de l'inclusion à la dernière évaluation chez les patients précédemment traités par d'autres traitements antihypertenseurs et a diminué chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antihypertenseurs.

Plus de 75 % des enfants avaient une tension systolique et diastolique inférieure au 95^e percentile lors de leur dernière évaluation.

La sécurité était conforme au profil de sécurité connu du périndopril.

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 peuvent 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Périndopril est une prodrogue. 27 % de la dose administrée de périndopril sont retrouvés dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

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

Distribution

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

Élimination

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

Populations particulières

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

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

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

Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de périndopril et sa concentration plasmatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins: des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fertilité n'a pas été perturbée chez le rat, mâle ou femelle.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau:

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Maltodextrine
Silice colloïdale hydrophobe
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Povidone (K30)

Pelliculage : [uniquement pour 2,5 mg]

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), lécithine (soja) (E322), gomme xanthane (E415)].

Pelliculage : [uniquement pour 5 mg et 10 mg]

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), laque aluminique de bleu brillant FCF (E133), lécithine (soja) (E322), gomme xanthane (E415), oxyde de fer jaune (E172)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Flacon: 6 mois après la première ouverture

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (HDPE) blanc, avec bouchon opaque (PP) contenant un dessiccant. Boîtes de 30, 60, 90, 100 comprimés.

Plaquette à froid composé d'aluminium laqué mat et PE laqué brillant scellé avec aluminium de recouvrement et une couche de dessiccant (Aluminium/Aluminium). Boîtes de 10, 14, 30, 60, 90, 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Viatis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Belgique :

Perindopril Viatis 2,5 mg, comprimé pelliculé (Plaquette)	BE388796
Perindopril Viatis 2,5 mg, comprimé pelliculé (flacon)	BE388805
Perindopril Viatis 5 mg, comprimé pelliculé (Plaquette)	BE388814
Perindopril Viatis 5 mg, comprimé pelliculé (flacon)	BE388823
Perindopril Viatis 10 mg, comprimé pelliculé (Plaquette)	BE388832
Perindopril Viatis 10 mg, comprimé pelliculé (flacon)	BE388841

Luxembourg :

Perindopril Viatis 5 mg comprimés pelliculés: 2019070181
Perindopril Viatis 10 mg comprimés pelliculés: 2019070182

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

Date de première autorisation : 25/03/2011
Date de dernier renouvellement : 12/12/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025

Date d'approbation : 01/2026