

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril/Indapamide Sandoz 2 mg/0,625 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,00 mg de périndopril erbumine, équivalent à 1,669 mg de périndopril, et 0,625 mg d'indapamide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 42,4 mg de lactose (sous forme monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, oblong, biconvexe, avec une barre de cassure et portant PI en creux sur une face (rainure entre le P et le I).

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie habituelle est d'un comprimé de Perindopril/Indapamide Sandoz par jour en prise unique, à prendre de préférence le matin, et avant un repas. Si la pression artérielle n'est pas contrôlée après un mois de traitement, la posologie peut être doublée.

Populations particulières

Patients âgés (voir rubrique 4.4)

Le traitement sera instauré à la posologie normale d'un comprimé Perindopril/Indapamide Sandoz par jour.

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), la dose maximale sera d'un comprimé de Perindopril/Indapamide Sandoz par jour. Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min. Le suivi médical habituel comportera des contrôles fréquents de la créatinine et du potassium.

Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du périndopril erbumine/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Perindopril/Indapamide Sandoz ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Administration orale

4.3 Contre-indications

Liées au périndopril :

- Hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) associé à un précédent traitement par IEC (voir rubrique 4.4).
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique.
- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante de Perindopril/Indapamide Sandoz avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Perindopril/Indapamide Sandoz ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitement par circulation extracorporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique (voir rubrique 4.4).

Liées à l'indapamide :

- Hypersensibilité à l'indapamide ou à tout autre sulfamide
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- Encéphalopathie hépatique
- Insuffisance hépatique sévère
- Hypokaliémie
- D'une manière générale, il n'est pas conseillé de combiner ce médicament à des agents non antiarythmiques induisant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5)
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

Liées à Perindopril/Indapamide Sandoz:

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En raison du manque d'expérience thérapeutique suffisante, Perindopril/Indapamide Sandoz ne doit pas être utilisé chez :

- les patients dialysés
- les patients avec insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en gardes spéciales

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Pour la combinaison faiblement dosée Perindopril/Indapamide Sandoz, aucune réduction significative des effets indésirables n'a été observée par rapport aux doses les plus faibles approuvées pour les composants individuels pris en monothérapie, sauf pour ce qui concerne l'hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence des réactions idiosyncrasiques ne peut être exclue si le patient est exposé simultanément à deux agents antihypertenseurs qu'il n'avait jamais pris auparavant. Le patient doit être surveillé étroitement afin de minimiser ce risque.

Lithium

L'association de lithium et de la combinaison de périndopril et d'indapamide n'est habituellement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Liées au périndopril :

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

Des données indiquent que l'utilisation concomitante d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Un double blocage

du SRAA par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est dès lors pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement sous forme de double blocage est jugé absolument nécessaire, ce traitement ne doit avoir lieu que sous la supervision de spécialistes et sous réserve d'une surveillance étroite, avec des contrôles fréquents de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IEC et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

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

La combinaison de périndopril et de médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium n'est habituellement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Neutropénie/agranulocytose, thrombopénie/anémie

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale et sans autre facteur de complication. Il y a lieu d'être extrêmement prudent lors de l'utilisation de périndopril chez les patients atteints de maladie du collagène vasculaire, sous traitement immunosuppresseur, sous allopurinol ou procainamide, ou présentant une association de ces facteurs de complication, surtout en cas d'altération de la fonction rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'on utilise du périndopril chez ce type de patients, il est conseillé de contrôler périodiquement la numération leucocytaire et d'inviter les patients à signaler tout signe d'infection (par ex. mal de gorge, fièvre) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Hypertension rénovasculaire

Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel 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

De rares cas, un œdème angio-neurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris par périndopril (voir rubrique 4.8). Cela peut se produire à n'importe quel moment pendant le traitement. Dans ce cas, le périndopril doit être arrêté rapidement, et on doit instaurer une surveillance appropriée de manière à s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de renvoyer le patient chez lui.

Dans les cas où l'œdème se limite à la face et aux lèvres, l'affection disparaît habituellement sans traitement, même si les antihistaminiques se sont avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être mortel. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement approprié qui peut comporter l'injection sous-cutanée d'adrénaline à 1/1 000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à assurer le maintien de la perméabilité des voies aériennes.

On a rapporté que les patients de race noire qui reçoivent des IEC présentent une incidence accrue d'œdème angioneurotique par rapport aux patients non noirs.

Les patients qui ont des antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par IEC peuvent être à risque accru d'angio-œdème lors d'un traitement par IEC (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Perindopril/Indapamide Sandoz. Le traitement par Perindopril/Indapamide Sandoz ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou avec la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par racécadotril, par inhibiteur de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou par vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

On a rarement rapporté un angio-œdème intestinal chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient une douleur abdominale (s'accompagnant ou non de nausées ou de vomissements) ; dans certains cas, il n'existait aucun antécédent antérieur d'angio-œdème facial, et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic d'angio-œdème a été établi au moyen d'examen incluant la tomographie axiale non renforcée abdominale ou l'échographie ou lors de l'intervention chirurgicale, et les symptômes ont disparu suite à l'arrêt du traitement par IEC. Chez les patients sous IEC présentant une douleur abdominale, il faut inclure l'angio-œdème intestinal dans le diagnostic différentiel.

Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation

Il y a eu des rapports isolés de patients présentant des réactions anaphylactoïdes soutenues, engageant le pronostic vital, alors qu'ils recevaient des IEC pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients allergiques traités par désensibilisation et ils doivent être évités chez les patients sous immunothérapie à un venin. Cependant, ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC pendant au moins 24 heures avant le traitement chez les patients nécessitant à la fois des IEC et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérese des LDL

Les patients traités par IEC pendant une aphérese des lipoprotéines de faible densité (LDL-

aphérèse) au sulfate de dextran ont rarement présenté des réactions anaphylactoïdes engageant le pronostic vital. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphaérèse.

Patients hémodialysés

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Grossesse

Il ne faut pas instaurer de traitement par IEC pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par IEC ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse doivent recevoir un autre traitement antihypertenseur, qui a un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Liées à l'indapamide :

Encéphalopathie hépatique

Lorsque la fonction hépatique est altérée, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent provoquer une encéphalopathie hépatique. L'administration du diurétique doit être arrêtée immédiatement si cela se produit.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir rubrique 4.8). S'il se produit une réaction de photosensibilité pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la réadministration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au périndopril et à l'indapamide :

Insuffisance rénale

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

Chez certains patients hypertendus sans lésions rénales préexistantes apparentes et chez qui

les tests sanguins rénaux montrent une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement repris soit à une dose plus faible, soit avec un seul constituant de la combinaison.

Chez ces patients, le suivi médical habituel comportera des contrôles fréquents du potassium et de la créatinine, après deux semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Une insuffisance rénale a été rapportée, surtout chez des patients avec insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance rénale sous-jacente, notamment une sténose de l'artère rénale.

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

Hypotension et déplétion hydroélectrolytique

Il existe un risque d'hypotension subite en présence d'une déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets avec sténose de l'artère rénale). Il faut dès lors systématiquement rechercher les signes cliniques de déplétion hydroélectrolytique, qui peuvent se produire pendant un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée chez ces patients.

Une hypotension marquée peut nécessiter l'administration d'une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après le rétablissement d'un volume sanguin et d'une pression artérielle satisfaisants, le traitement peut être repris soit à une dose réduite, soit avec un seul des constituants.

Taux de potassium

La combinaison de périndopril et d'indapamide n'empêche pas le développement d'une hypokaliémie, en particulier chez les patients diabétiques et chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme c'est le cas avec tout agent antihypertenseur associé à un diurétique, les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés.

Excipients

Perindopril/Indapamide Sandoz contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Liées au périndopril :

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Elle est caractérisée par sa persistance et sa disparition à l'arrêt du traitement. Une étiologie iatrogène doit être envisagée si ce symptôme se produit. Si on préfère toujours prescrire un IEC, on peut envisager de poursuivre le traitement.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance du périndopril, seul ou en combinaison, n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

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

Une stimulation marquée du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée, en particulier lors de déplétions hydroélectrolytiques marquées (régime pauvre en sodium strict ou traitement diurétique prolongé) chez des patients dont la pression artérielle était initialement basse, dans des cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdème et ascite.

Le blocage de ce système avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut dès lors induire une chute soudaine de la pression artérielle et/ou une augmentation des taux plasmatiques de créatinine, révélant une insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier lors de la première administration et pendant les deux premières semaines de traitement.

Occasionnellement, le début du phénomène peut être aigu, bien que ce soit rare, le moment de l'apparition étant variable.

Dans ces cas, le traitement doit débiter à une dose plus faible et être augmenté progressivement.

Personnes âgées

La fonction rénale et les taux de potassium doivent être testés avant le début du traitement. La dose initiale est ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle, en particulier en cas de déplétion hydroélectrolytique, afin d'éviter le développement soudain d'une hypotension.

Athérosclérose

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais un soin particulier doit être accordé aux patients avec cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale, le traitement étant instauré avec une faible dose.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement pour l'hypertension rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent s'avérer bénéfiques chez les patients qui présentent une hypertension rénovasculaire, qui attendent une chirurgie réparatrice ou lorsqu'une telle chirurgie n'est pas possible.

Si Perindopril/Indapamide Sandoz est prescrit à des patients avec sténose connue ou suspectée de l'artère rénale, le traitement doit être instauré en milieu hospitalier à faible dose, et la fonction rénale et les taux de potassium doivent être surveillés, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle réversible après l'arrêt du traitement.

Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque sévère

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (grade IV), le traitement doit être instauré sous supervision médicale avec une dose initiale réduite. Chez les patients hypertendus avec insuffisance coronarienne, un traitement par bêtabloquant ne doit pas être arrêté : l'IEC doit être ajouté au bêtabloquant.

Patients diabétiques

Chez les patients ayant un diabète sucré insulino-dépendant (tendance spontanée à présenter

des taux accrus de potassium), le traitement doit être instauré sous contrôle médical, à dose initiale réduite. Chez les patients diabétiques précédemment traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, à savoir pendant le premier mois de traitement par IEC (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le périndopril semble réduire moins efficacement la tension artérielle chez les personnes de race noire que chez les autres, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des formes à rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

Chirurgie/anesthésie

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent provoquer une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier lorsque l'anesthésique administré est un agent doté d'un potentiel hypotenseur. Il est dès lors recommandé, lorsque c'est possible, d'arrêter le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à longue durée d'action tel que le périndopril un jour avant l'intervention chirurgicale.

Sténose de la valve aortique ou mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et évoluant vers une nécrose hépatique fulminante, voire (dans certains cas) vers le décès. On ne connaît pas le mécanisme de ce syndrome. Chez les patients traités par IEC, en cas d'apparition d'un ictère ou d'une élévation marquée des enzymes hépatiques, il faut interrompre la prise de l'IEC et appliquer le suivi médical adéquat (voir rubrique 4.8).

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients sous IEC, y compris le 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. Cependant, une hyperkaliémie peut survenir chez les patients ayant une fonction rénale altérée, une détérioration de la fonction rénale, un âge supérieur à 70 ans, un diabète sucré, des événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, et chez les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques d'épargne potassique (par ex., spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride) ou ceux qui prennent d'autres médicaments associés à des augmentations du potassium sérique (par ex., l'héparine, le triméthoprime ou co-trimoxazole également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole, autre IEC, acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour, inhibiteurs de COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de substituts du sel contenant du potassium peut entraîner une augmentation significative du potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence, et un contrôle fréquent de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectué (voir rubrique 4.5).

Liées à l'indapamide :

Bilan hydroélectrolytique

Taux de sodium

Ces taux doivent être contrôlés avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers. La baisse des taux de sodium peut initialement être asymptomatique, et des contrôles réguliers sont dès lors indispensables. Les tests doivent être encore plus fréquents chez les patients âgés et cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Tout traitement diurétique peut entraîner une hyponatrémie aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie avec hypovolémie peut être responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorures peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire : l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.

Taux de potassium

Une déplétion en potassium avec hypokaliémie est un risque majeur avec les diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de développement de taux réduits de potassium (< 3,4 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque telles que les sujets âgés et/ou malnutris, qu'ils prennent ou non plusieurs médicaments, les patients cirrhotiques avec œdème et ascite, les patients coronariens et les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans ces cas, l'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glycosides cardiaques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets qui présentent un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogène. L'hypokaliémie, tout comme la bradycardie, agit comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, qui peuvent être fatals.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents des taux de potassium sont nécessaires. La première mesure des taux plasmatiques de potassium doit être effectuée pendant la première semaine qui suit le début du traitement.

Si on détecte de faibles taux de potassium, une correction s'impose. 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.

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).

Taux de calcium

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et induire une augmentation légère et transitoire des taux plasmatiques de calcium. Des taux nettement élevés de calcium peuvent être en rapport avec une hyperparathyroïdie non diagnostiquée. Dans ces cas, le traitement doit être arrêté avant d'évaluer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie

La surveillance de la glycémie est importante chez les patients diabétiques, en particulier lorsque les taux de potassium sont faibles.

Acide urique

La tendance aux crises de goutte peut être augmentée chez les patients hyperuricémiques.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou légèrement altérée (taux de créatinine inférieurs à environ 25 mg/l, soit 220 µmol/l chez l'adulte).

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

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

où : l'âge est exprimé en années

le poids corporel, en kg

le taux plasmatique de créatinine, en µmol/l.

Cette formule convient pour un patient âgé de sexe masculin et doit être adaptée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, résultant de la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Cela peut induire une augmentation des taux sanguins de l'urée et de la créatinine. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients présentant une fonction rénale normale, mais elle peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique 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 comprennent l'apparition rapide d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et se produisent classiquement dans les heures, voire les semaines, qui suivent l'initiation du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut mener à une perte permanente de la vision. 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 de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides 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 déconseillée :

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et des IEC. L'utilisation de périndopril combiné à l'indapamide avec du lithium n'est pas recommandée, mais si la combinaison d'un IEC et d'un diurétique s'avère nécessaire, le taux sérique de lithium doit être minutieusement surveillé (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière :

Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et de la fonction rénale, et adaptation de la dose de l'antihypertenseur si nécessaire.

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

Lorsque des IEC sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire de l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation simultanée d'IEC et d'AINS pourrait augmenter le risque de dégradation de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, et pourrait augmenter le potassium sérique en particulier chez les patients dont la fonction rénale préexistante est mauvaise. La combinaison doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut veiller à surveiller la fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, et régulièrement par la suite.

Utilisation concomitante nécessitant une certaine attention :

- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur augmenté et risque accru d'hypotension orthostatique (effet additif).

Liées au périndopril :

- Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les IEC, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskirène

Des données issues d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des

récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'une hypotension, une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par comparaison avec l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Médicaments entraînant une hyperkaliémie*

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

Associations contre-indiquée (voir rubrique 4.3) :

- *Aliskirène*

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

- *Traitements par circulation extracorporelle*

Les traitements par circulation extracorporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations déconseillées :

- *Aliskirène*

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

- *Traitement associant un IEC et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II*

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions d'organes cibles, le traitement concomitant par IEC et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë)

en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex. : association d'un IEC et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance étroite de la fonction rénale, des taux de potassium et de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

- *Estramustine*

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

- *Diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtèrene, seuls ou en combinaison), suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium*

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par périndopril. Les IEC atténuent la perte de potassium induite par le diurétique. La prise de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de compléments de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, peut provoquer une élévation significative du taux de potassium sérique (potentiellement fatale). Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du périndopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante de ces médicaments est indiquée en raison d'une hypokaliémie documentée, ils doivent être utilisés avec prudence et avec des contrôles fréquents du potassium sérique et par ECG (voir rubrique 4.4).

Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières ».

Associations nécessitant des précautions d'emploi particulières :

- *Antidiabétiques (insuline, hypoglycémisants oraux) :*

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants 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.

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

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine en raison de la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

- Diurétiques non épargneurs de potassium

Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. Le risque d'effet hypotenseur peut être diminué en arrêtant le diurétique, en augmentant la volémie ou la consommation de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie/déplétion hydrosodée, le diurétique doit être arrêté avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible et augmenté progressivement.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique, l'IEC doit être instauré à une dose très faible, éventuellement après réduction de la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.

Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.

- Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

Avec l'éplérénone ou la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association.

Avant l'instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Un contrôle étroit 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.

- Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance du taux de potassium sérique est recommandée.

- Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance du taux de potassium sérique est recommandée.

Utilisation concomitante nécessitant une certaine attention :

- Antihypertenseurs et vasodilatateurs

La prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

- Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procaïnamide

Leur administration concomitante à des IEC peut augmenter le risque de leucopénie (voir rubrique 4.4).

- Anesthésiques

Les IEC peuvent renforcer les effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir rubrique 4.4).

- Sympathicomimétiques

Les sympathicomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.

- Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant érythème du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont rarement été signalées chez des patients traités par des injections d'or (aurothiomalate sodique) et un traitement concomitant par IEC, y compris le périndopril.

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 qui induisent des torsades de pointes, tels qu'antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ; antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, l'halofantrine, la mizolastine, la moxifloxacine, la pentamidine, la sparfloxacine, la vincamine IV, la méthadone, l'astémizole, la terfénadine. Prévention des faibles taux de potassium et correction si nécessaire : surveillance de l'intervalle QT.

- Hypokaliémiantes : amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants

Augmentation du risque d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance des taux de potassium et correction si nécessaire ; à prendre particulièrement en considération en cas de traitement digitalique. Il faut utiliser des laxatifs non stimulants.

- Préparations digitaliques

L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des digitaliques. Les taux de potassium, de magnésium et l'ECG doivent être surveillés, et le traitement doit être reconsidéré si nécessaire.

- Allopurinol

Un traitement concomitant avec de l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Utilisation concomitante nécessitant une certaine attention :

- Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtèrene)

Dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, une hypokaliémie ou une hyperkaliémie peut néanmoins survenir (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les patients diabétiques). La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés, et le traitement reconsidéré si nécessaire.

- Metformine

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et en particulier aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque les taux plasmatiques de créatinine dépassent 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.

- Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté, en particulier lorsqu'on utilise des doses élevées de produit de contraste iodé. Une réhydratation doit être réalisée avant d'administrer le produit iodé.

- Calcium (sels)

Risque de taux accrus de calcium par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

- Ciclosporine, tacrolimus

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

- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets des composantes individuelles de ce produit combiné sur la grossesse et l'allaitement, Perindopril/Indapamide Sandoz n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Perindopril/Indapamide Sandoz est contre-indiqué pendant les second et troisième trimestres de la grossesse.

Perindopril/Indapamide Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement. Une décision doit dès lors être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre Perindopril/Indapamide Sandoz en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

Lié au périndopril :

L'utilisation d'IEC n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation d'IEC est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des IEC pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Chez les patientes envisageant une grossesse, il y a lieu de remplacer l'IEC par un autre médicament antihypertenseur présentant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par IEC ne soit jugée indispensable. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC sera immédiatement arrêté, et, si nécessaire, un autre traitement sera instauré.

Il est connu qu'une exposition aux IEC au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'être humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Si une exposition à des IEC s'est produite à partir du second trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Les nourrissons dont les mères ont pris des IEC doivent être étroitement surveillés pour détecter une hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lié à l'indapamide :

Il n'existe pas de données où il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.

Une exposition prolongée à un thiazide pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel ainsi que le débit sanguin utéro-placentaire, ce qui peut provoquer une ischémie fœtoplacentaire et un retard de croissance.

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

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

Allaitement

Perindopril/Indapamide Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Lié au périndopril :

Etant donné le manque d'informations disponibles à propos de l'utilisation de périndopril durant l'allaitement, le périndopril n'est pas recommandé et il est préférable d'opter pour un autre traitement, dont le profil de sécurité durant l'allaitement est mieux établi, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Lié à l'indapamide :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'indapamide est étroitement apparenté aux diurétiques thiazidiques qui ont été associés, pendant l'allaitement, à une diminution ou même une suppression de la sécrétion de lait.

L'indapamide est contre indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Commun au périndopril et à l'indapamide :

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

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

Liés au périndopril, à l'indapamide et à Perindopril/Indapamide Sandoz :

Les deux substances actives, prises séparément ou associées dans Perindopril/Indapamide Sandoz, n'ont pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais des réactions individuelles liées à une faible pression artérielle peuvent se produire chez certains patients, en particulier en début de traitement ou en association avec un autre traitement antihypertenseur.

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et a tendance à réduire la perte de potassium induite par l'indapamide. 2 % des patients sous traitement par périndopril/indapamide développent une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

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

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

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

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

MedDRA classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence	
		Périndopril	Indapamide
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
	Pancytopénie	Très rare	-
	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire	Thrombopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques).	-	Fréquent
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 rubriques 4.4)	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypercalcémie	-	Très rare
	Hypokaliémie, (voir rubrique 4.4)	-	Fréquent
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
Affections psychiatriques	Changement d'humeur	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
	Confusion	Très rare	-

	Dépression	Peu fréquent	-
Affections du système nerveux	Etourdissements	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-
	Syncope	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Survenue possible d'une encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Myopie (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Vision trouble	-	Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Glaucome aigu secondaire à angle fermé (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angor (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare
Affections vasculaires	Vascularite	Peu fréquent*	-
	Bouffée congestive	Rare	-
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée	-
	Affections respiratoires,	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent

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

	Elévation du taux sanguin de bilirubine	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Fréquence indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Elévation de la glycémie	-	Fréquence indéterminée
	Elévation de l'uricémie	-	Fréquence indéterminée
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	Peu fréquent*	-

* Fréquence calculée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables détectés à partir des notifications spontanées.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

La réaction indésirable la plus susceptible de se produire en cas de surdosage est une hypotension, parfois associée à des nausées, des vomissements, des crampes, des étourdissements, une somnolence, une confusion mentale, une oligurie pouvant évoluer jusqu'à l'anurie (en raison de l'hypovolémie). Des troubles de l'équilibre hydrosodé (faibles taux de sodium, faibles taux de potassium) peuvent se produire.

Prise en charge

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

S'il se produit une hypotension prononcée, elle peut être traitée en plaçant le patient en décubitus, la tête vers le bas. On peut, si nécessaire, administrer une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium isotonique, ou on peut utiliser toute autre méthode d'expansion volémique.

Le péridoprilate, la forme active du péridopril, peut être dialysé (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine, périndopril et diurétiques, code ATC : C09BA04

Perindopril/Indapamide Sandoz est une combinaison de périndopril erbumine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, un diurétique chlorosulphamoyle. Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des constituants pris séparément, en plus de celles dues à l'action synergique additive des deux produits lorsqu'ils sont combinés.

Mécanisme d'action

Lié à Perindopril/Indapamide Sandoz :

Perindopril/Indapamide Sandoz produit une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux constituants.

Lié au périndopril :

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice ; en outre, l'enzyme stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien et stimule la dégradation de la bradykinine, une substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs. Cela se traduit par :

- une réduction de la sécrétion d'aldostérone,
- une augmentation de l'activité rénine plasmatique, puisque l'aldostérone n'exerce plus de rétrocontrôle négatif,
- une réduction de la résistance périphérique totale, avec une action préférentielle sur le lit vasculaire dans le muscle et le rein, sans rétention associée de sel et d'eau ni tachycardie réflexe, lors d'un traitement chronique.

L'effet antihypertenseur du périndopril s'exerce également chez les patients présentant des taux de rénine faibles ou normaux.

Le périndopril agit via son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur sur les veines, probablement induit par des modifications dans le métabolisme des prostaglandines : réduction de la précharge,
- par une réduction de la résistance périphérique totale : réduction de la postcharge.

Des études menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont montré :

- une réduction des pressions de remplissage des ventricules gauche et droit,
- une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation du débit sanguin régional dans le muscle.

Les résultats des épreuves d'effort ont également montré une amélioration.

Lié à l'indapamide :

L'indapamide est un diurétique sulfamidé à noyau indole, pharmacologiquement apparenté au groupe thiazidique des diurétiques. L'indapamide 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, l'excrétion du potassium et du magnésium, augmentant ainsi le débit urinaire et exerçant un effet antihypertenseur.

Effets pharmacodynamiques

Liées à Périndopril/Indapamide Sandoz :

Chez les patients hypertendus, quel que soit leur âge, périndopril/indapamide exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur la pression artérielle systolique et diastolique, en position couchée ou debout. Cet effet antihypertenseur persiste 24 heures. La réduction de la pression artérielle est obtenue en moins d'un mois sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond. Lors des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a induit des effets antihypertenseurs de nature synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

L'effet de l'association faiblement dosée de périndopril/indapamide 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, contre produit de comparaison actif, a évalué à l'échocardiographie l'effet de la combinaison périndopril/indapamide sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), par rapport à une monothérapie par énalapril.

Dans PICXEL, des patients hypertendus avec HVG (définie comme un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m² chez les hommes et > 100 g/m² chez les femmes) ont été randomisés soit à 2 mg de périndopril/0,625 mg d'indapamide, soit à 10 mg d'énalapril une fois par jour pour un traitement d'un an. La dose a été adaptée en fonction du contrôle tensionnel, jusqu'à 8 mg de périndopril et 2,5 mg d'indapamide, ou 40 mg d'énalapril une fois par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés sous 2 mg de périndopril/0,625 mg d'indapamide (contre 20 % sous 10 mg d'énalapril).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué significativement plus dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m²) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m²) dans toute la population des patients randomisés. La différence de modification de l'IMVG entre les groupes a été de -8,3 (IC à 95 % : -11,5 à -5,0 ; p < 0,0001).

On a obtenu un meilleur effet sur l'IMVG avec les doses plus élevées de périndopril/indapamide qu'avec les doses approuvées pour Perindopril/Indapamide Sandoz 2 mg/0,625 mg comprimés et pour Perindopril/Indapamide Sandoz 4 mg/1,25 mg comprimés.

En ce qui concerne la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les groupes dans la population randomisée ont été respectivement de -5,8 mmHg (IC à 95 % : -7,9 à -3,7 ; $p < 0,0001$) pour la pression systolique et de -2,3 mmHg (IC à 95 % : -3,6 à -0,9 ; $p = 0,0004$) pour la pression 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 sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique en position couchée et debout.

Après une prise unique, l'activité antihypertensive est maximale après 4 à 6 heures et se maintient pendant 24 heures.

Il y a un degré élevé de blocage résiduel de l'enzyme de conversion de l'angiotensine après 24 heures, environ 80 %.

Chez les patients qui répondent au traitement, la pression artérielle normalisée est atteinte après un mois et se maintient sans tachyphylaxie.

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

Le périndopril a des propriétés vasodilatatrices et restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, il corrige les modifications histomorphométriques dans les artères de résistance et induit une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Si nécessaire, l'addition d'un diurétique thiazidique donne lieu à une synergie additive.

La combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique thiazidique diminue le risque d'hypokaliémie associé au diurétique seul.

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

Deux grands essais contrôlés randomisés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation d'une association d'un IEC et d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été conduite chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 accompagné de signes d'atteinte d'organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur les résultats rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, par contre on a observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par comparaison avec la monothérapie. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats s'appliquent aussi à d'autres IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était conçue pour évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard comprenant un IEC ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire ou des deux. L'étude a été terminée prématurément à cause d'une augmentation du risque de résultats défavorables. Les décès cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux ont tous deux été numériquement plus fréquents dans le groupe recevant de l'aliskirène que dans le groupe recevant le placebo, et les événements indésirables ainsi que les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant de l'aliskirène que dans le groupe recevant le placebo.

Liées à l'indapamide :

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui persiste pendant 24 heures. Cet effet apparaît à des doses auxquelles les propriétés diurétiques sont minimales.

Son action antihypertensive est proportionnelle à une amélioration de la compliance artérielle et à une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale et artériolaire.

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Lorsqu'une dose de diurétique thiazidique et de diurétiques apparentés aux thiazides est dépassée, l'effet antihypertenseur atteint un plateau alors que les effets indésirables continuent à augmenter. Si le traitement est inefficace, la dose ne doit pas être augmentée.

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

- n'a pas d'effet sur le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- n'a pas d'effet sur le métabolisme des glucides, même chez les patients hypertendus diabétiques.

Population pédiatrique

Aucune donnée d'utilisation de périndopril/indapamide chez les enfants n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Liées à périndopril/indapamide :

La co-administration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques par comparaison à leur administration séparée.

Liées au périndopril :

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et la concentration maximale est atteinte en moins d'1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est égale à 1 heure.

L'ingestion de nourriture diminuant la conversion en périndoprilate et donc la biodisponibilité, il faut administrer le périndopril erbumine par voie orale en une seule prise par jour, le matin avant le repas.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,2 l/kg pour le périndoprilate non lié. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle dépend de la concentration.

Biotransformation

Le périndopril est un promédicament. 27 % de la dose de périndopril administrée atteignent la circulation sanguine sous forme du métabolite actif, le périndoprilate. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit cinq métabolites, tous inactifs. La concentration plasmatique maximale du périndoprilate est atteinte en 3 à 4 heures.

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

Il a été démontré qu'il existe une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.

Populations particulières

Personnes âgées

L'élimination du périndoprilate diminue chez les patients âgés, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine).

En cas de dialyse

La clairance du périndoprilate en dialyse est égale à 70 ml/min.

Cirrhose

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 formé ne se réduit pas et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Liées à l'indapamide :

Absorption

L'indapamide est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif.

La concentration plasmatique maximale est atteinte chez l'homme environ une heure après l'administration orale du produit.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Une administration répétée n'induit pas d'accumulation. L'élimination se fait principalement dans l'urine (70 % de la dose) et les fèces (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique est inchangée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Périndopril/indapamide présente une toxicité légèrement augmentée par rapport à celle de ses constituants. Les manifestations rénales ne semblent pas potentialisées chez le rat. Cependant, la combinaison induit une toxicité gastro-intestinale chez le chien, et les effets toxiques sur la mère semblent être augmentés chez le rat (par rapport au périndopril).

Néanmoins, ces effets indésirables se produisent à des niveaux de dose correspondant à une marge de sécurité très marquée par rapport aux doses thérapeutiques utilisées. Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité, et la fertilité n'a pas été pas altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex
Lactose monohydraté
Povidone K25
Cellulose microcristalline silicifiée
Silice colloïdale hydratée
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Plaquette en PVC / PVDC / Alu en poche en Alu avec desiccant ajouté

Durée de conservation après la première ouverture de la poche :

6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conditions de conservation après la première ouverture de la poche :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes en Alu/Alu ou en plaquettes en PVC / PVDC / Alu en poche en Alu avec desiccant ajouté, et inséré dans une boîte en carton.

Conditionnements :

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Plaquettes en Alu/Alu : BE370745

Plaquette en PVC / PVDC /Alu : BE370754

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

Date de première autorisation : 03/06/2010

Date de dernier renouvellement : 06/09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 12/2021