

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Perindopril Krka 2 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de périndopril tert-butylamine, équivalent à 1,669 mg de périndopril.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 30,2 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont de couleur blanche à quasi-blanche, ronds (diamètre: 7 mm) et légèrement biconvexes à bords biseautés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension:

Traitement de l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque:

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Maladie coronaire stable:

Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Hypertension:

Le périndopril 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 4 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.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Une posologie initiale de 2 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 8 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec le périndopril, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est donc 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 périndopril (voir rubrique 4.4).

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

Chez les patients âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 4 mg après un mois de traitement puis à 8 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (voir le tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique:

Il est recommandé d'initier le traitement par périndopril, généralement utilisé en association avec un diurétique non épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêtabloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2 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 mg à 4 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 périndopril. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par périndopril (voir rubrique 4.4).

Maladie coronaire stable:

Le traitement par périndopril devra être initié à la dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 8 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 4 mg est bien tolérée.

Les patients âgés recevront 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 4 mg une fois par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 8 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.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Patients atteints 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
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/jour
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/jour
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg, 1 jour sur 2
Patients hémodialysés*, $Cl_{Cr} < 15$	2 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.

Patients atteints 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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Perindopril Krka chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation ne peut être donnée.

De ce fait, l'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre le périndopril 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;
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6);
- L'association de Perindopril Krka 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. Le traitement par Perindopril Krka ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5);
- Traitements extracorporels conduisant au contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir section 4.5);
- Sténose bilatérale significative de l'artère rénale ou sténose de l'artère à un seul rein fonctionnel (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie coronaire stable:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 volémique 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 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 le périndopril chez certains patients en insuffisance cardiaque congestive, 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 du périndopril peut être nécessaire.

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

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

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique:

Comme avec les autres IEC, le périndopril 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 4.8).

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 instauré 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 périndopril.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque le périndopril était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou du périndopril 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 du périndopril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

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, périndopril inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril 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 mortel. 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 d'estérase C-1 étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal une échographie ou lors d'une chirurgicale 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 l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de perindopril. Le traitement par perindopril 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 le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (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 vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

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

Des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient ont rarement été rapportées chez ceux recevant des IEC pendant une apherèse 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 apherèse.

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 nécroscante 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 préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le 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 (par exemple, angine, 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.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Intervention chirurgicale/anesthésie:

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le périndopril 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.

Potassium sérique:

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 patients présentant un risque d'hyperkaliémie sont ceux présentant une insuffisance rénale, une détérioration de la fonction rénale (> 70 ans), un diabète non contrôlé, des événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aigüe et une acidose métabolique; ou les patients utilisant concomitamment des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des substituts contenant des sels potassiques; ou des patients prenant d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie (comme l'héparine, du triméthoprim ou co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprim/sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, voire fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les agents mentionnés ci-dessus doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (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 du lithium et du périndopril n'est généralement pas recommandé (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).

Aldostéronisme primaire:

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

Lactose:

Perindopril Krka contient du lactose (sous forme de lactose monohydraté). 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.

Grossesse:

Les IEC ne doivent pas être débutés pendant 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).

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 entraînant une hyperkaliémie

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme: l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IECA, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime, co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime / sulfaméthoxazole. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Associations contre-indiquées: (voir rubrique 4.3):

Aliskiren:

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

Traitements extracorporels:

Traitements extracorporels conduisant au contact du sang avec des surfaces chargées négativement telles que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à haut flux (par exemple les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec le sulfate de dextran en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est nécessaire, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une classe différente d'agent antihypertenseur.

Sacubitril/Valsartan:

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de sacubitril / valsartan est contre-indiquée car cela augmente le risque d'œdème de Quincke (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations non recommandées (voir rubrique 4.4):

Aliskiren:

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

Traitement associant un IECA avec un ARA II:

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IECA 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 rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex: association d'un IECA 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.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Estramustine:

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

Co-trimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole):

Les patients prenant simultanément du cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium., suppléments potassiques ou sel contenant du potassium:

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie (potentiellement mortelle) peut survenir chez certains patients traités par perindopril en particulier en particulier en liaison avec une insuffisance rénale (effets additifs de l'hyperkaliémie). Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de perindopril 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 perindopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie. 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 IECA. 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 faisant l'objet de précautions d'emploi particulières:

Antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux):

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

Baclofène:

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

Diurétiques non-épargneurs de potassium:

Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujet a une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IECA. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

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

Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IECA doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone):

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

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II - IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40%, et précédemment traitée avec un IECA et un diurétique de l'anse, 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 créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement puis une fois par mois les mois suivants.

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

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

Médicaments augmentant le risque d'œdème de Quincke:

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR et de vildagliptine peut entraîner un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet d'autres précautions d'emploi:

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 nitres, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

Augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IECA.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques:

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IECA 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 IECA.

Or:

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont rarement été signalées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate sodique) et un IECA (dont périndopril) de façon concomitante.

Ciclosporine:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème 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 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (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 2ème trimestre de votre 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 per 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 périndopril au cours de l'allaitement, le périndopril 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 eu aucun effet sur les performances de reproduction ou la fertilité.

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

Perindopril Krka n'a pas d'affection directe ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, 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 cohérent avec le profil de sécurité des inhibiteurs de l'ECA:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont: étourdissements, céphalées, paresthésies, vertiges, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausées, vomissements, prurit, éruption cutanée, crampes musculaires et asthénie.

b. Liste des effets indésirables

Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence (nombre prévisible de patients présentant l'effet), en utilisant les catégories suivantes:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/10000$)
- Inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Peu fréquent: éosinophilie

Très rare: diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, agranulocytose ou pancytopenie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH (voir rubrique 4.4).

Troubles endocriniens

Rare: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Peu fréquent*: hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), hyponatrémie.

Affections psychiatriques:

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

Affections du système nerveux:

Fréquent: céphalée, étourdissement, vertige et paresthésie

Peu fréquent*: somnolence, syncope

Très rare: confusion.

Affections oculaires:

Fréquent: troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe:

Fréquent: acouphène.

Affections cardiaques:

Peu fréquent: palpitations, tachycardie

Très rare: arythmie, angine de poitrine (voir rubrique 4.4), infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires:

Fréquent: hypotension (effets liés à l'hypotension)

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Peu fréquent*: vascularite

Rare: bouffée congestive

Très rare: accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)

Non connu: le phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: toux, dyspnée

Peu fréquent: bronchospasme

Très rare: pneumonie éosinophile, rhinite.

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, constipation

Peu fréquent: sécheresse buccale

Très rare: pancréatite.

Affections hépatobiliaires:

Très rare: hépatite cytolytique ou choléstatique (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: rash, prurit

Peu fréquent: angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent*: réactions de photosensibilité, pemphigoïde

Rare: exacerbation du psoriasis

Très rare: érythème multiforme.

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Fréquent: crampes musculaires

Peu fréquent: arthralgie, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: insuffisance rénale

Rare: anurie/oligurie, insuffisance rénale aiguë.

Affections des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: asthénie

Peu fréquent*: douleur thoracique, malaise, œdème périphérique, fièvre.

Investigations:

Peu fréquent*: augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatinine plasmatique

Rare: élévation de la bilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:

Peu fréquent: chute.

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

Essais cliniques:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

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

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

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.

Traitement

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. PROPRIÉTÉS 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 plasmatisque de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 kallikréine-kinine locaux et circulants (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*.

Effets pharmacodynamiques

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 antihypertensive 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 du 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

Le 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 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.

Efficacité et sécurité clinique

Patients atteints d'une maladie coronaire stable

L'étude clinique Europa, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

versus placebo, a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril 8 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 bêtabloquants.

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

Dans une étude clinique en ouvert, non comparative, 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans et ayant un débit de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73 m² ont reçu du périndopril à la 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 pression artérielle systolique et diastolique inférieure au 95^{ème} percentile lors de leur dernière évaluation.

La sécurité d'emploi était conforme au profil de sécurité d'emploi connu du périndopril.

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 et biotransformation

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.

Le périndopril est une prodrogue.

27 % de la dose administrée de périndopril est retrouvé dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate, métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de co

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

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

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.

Sujets âgés

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le patient âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux.

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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).

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.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de calcium hexahydraté
Lactose monohydraté
Crospovidone type A
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 et 100 comprimés sous plaquettes (OPA/alu/PVC//alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

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

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

BE369363

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 17/12/2009

Date de dernier renouvellement: 26/04/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation: 11/2021