

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril Sandoz 4 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 4 mg de périndopril erbumine, équivalent à 3,338 mg de périndopril.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, portant une barre de cassure d'un côté et l'inscription 4 de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension :
Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque :
Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Coronaropathie stable :
Réduction du risque d'incidents cardiaques chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est conseillé de prendre périndopril erbumine une fois par jour, le matin avant un repas et avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. de l'eau).

Il faut adapter la posologie de manière individuelle, selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et la réponse tensionnelle.

Hypertension

On peut utiliser périndopril erbumine en monothérapie ou en association avec des médicaments appartenant à d'autres classes d'antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose initiale recommandée est de 4 mg, une fois par jour, le matin.

Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé (particulièrement en cas d'hypertension vasculaire rénale, de déplétion sodée et/ou volémique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la tension artérielle après la prise de la dose initiale. Chez ces patients, on recommande une posologie initiale de 2 mg, et

il faut instaurer le traitement sous surveillance médicale.

Après un mois de traitement, on peut augmenter la dose à 8 mg une fois par jour.

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration de la thérapie par périndopril erbumine ; elle est plus probable chez les patients traités simultanément par des diurétiques.

Il est donc conseillé d'être prudent, car ces patients peuvent présenter une déplétion sodée et/ou volémique.

Si possible, il faut interrompre le traitement par diurétique 2 à 3 jours avant le début de la thérapie par périndopril erbumine (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus ne pouvant pas interrompre la prise du diurétique, il faut instaurer le traitement par périndopril erbumine au moyen d'une dose de 2 mg. Il faut surveiller la fonction rénale et la kaliémie. Il faut ajuster la dose ultérieure de périndopril erbumine en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, on peut reprendre la thérapie diurétique.

Chez les patients âgés, il faut instaurer le traitement au moyen d'une dose de 2 mg qui pourra être progressivement augmentée à 4 mg après un mois de traitement, puis à 8 mg si cela s'avère nécessaire, selon l'état de la fonction rénale (voir tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique

On recommande d'instaurer le traitement par périndopril erbumine sous contrôle médical étroit, généralement associé à un diurétique non épargneur de potassium et/ou à la digoxine et/ou à un bêtabloquant, au moyen d'une dose initiale recommandée de 2 mg le matin. Si cette dose est tolérée, on peut l'augmenter par paliers de 2 mg, en respectant un intervalle minimal de 2 semaines, à 4 mg une fois par jour.

Il faut ajuster la posologie sur base de la réponse clinique individuelle du patient.

En cas d'insuffisance cardiaque sévère et chez les autres patients considérés comme étant à risque élevé (patients ayant une altération de la fonction rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par diurétiques et/ou un traitement par vasodilatateurs), il faut instaurer le traitement sous une surveillance attentive (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique (p. ex. patients ayant une déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, patients ayant une hypovolémie ou patients traités par une thérapie diurétique énergique), il faut corriger ces situations, si possible avant d'instaurer le traitement par périndopril erbumine. Il faut surveiller étroitement la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie, avant et pendant le traitement par périndopril erbumine (voir rubrique 4.4).

Coronaropathie stable

Il faut débiter le traitement par périndopril erbumine au moyen d'une dose de 4 mg une fois par jour, pendant deux semaines, puis l'augmenter à 8 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et pour autant que la dose de 4 mg soit bien tolérée.

Chez les patients âgés, il faut administrer une dose de 2 mg une fois par jour pendant une semaine, une dose de 4 mg une fois par jour la semaine suivante, puis augmenter la dose à 8 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 "Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale"). Il ne faut augmenter la posologie que si la dose plus faible administrée précédemment est bien tolérée.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, il faut ajuster la dose sur base de la clairance de la créatinine, de la manière indiquée dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale

<i>Clairance de la créatinine (ml/min)</i>	<i>Dose recommandée</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg tous les deux jours

Patients sous hémodialyse *, 2 mg le jour de la dialyse
 $Cl_{CR} < 15$

* La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Chez les patients sous hémodialyse, il faut prendre la dose après la séance de dialyse.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Par conséquent, l'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre IECA ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angio-œdème associé à une thérapie antérieure par IECA (voir rubrique 4.4).
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- L'utilisation concomitante de périndopril erbumine et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Traitements extracorporels entraînant le contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale des artères rénales significative ou sténose de l'artère en cas d'un seul rein fonctionnel (voir rubrique 4.4).
- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par périndopril erbumine ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Coronaropathie stable

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) survient pendant le premier mois du traitement par périndopril, il faut soigneusement évaluer les risques par rapport aux bénéfices thérapeutiques avant de poursuivre le traitement.

Hypotension

Les IECA peuvent induire une chute de la tension artérielle. Une hypotension symptomatique s'observe rarement chez les patients présentant une hypertension non compliquée et elle est plus probable chez les patients ayant une déplétion volumique (p. ex. en cas de thérapie diurétique, de régime restrictif en sel, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements) ou chez les patients ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, associée ou non à une insuffisance rénale, on a observé la survenue d'une hypotension symptomatique. Elle se produit le plus souvent chez les patients présentant un degré sévère d'insuffisance cardiaque (impliquant l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse), une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'ajustement

de la posologie doivent se faire sous surveillance étroite (voir rubriques 4.2 et 4.8). Ces précautions s'appliquent également aux patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale car dans ces situations, une chute excessive de la tension artérielle pourrait donner lieu à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, il faut allonger le patient et si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%). Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être administré sans difficultés dès que l'expansion volémique a permis l'augmentation de la tension artérielle.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et ayant une tension artérielle normale ou faible, périndopril erbumine peut réduire davantage la tension artérielle systémique. Cet effet est prévisible et sa survenue ne justifie généralement pas l'interruption du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par périndopril erbumine peut s'avérer nécessaire.

Sténose de la valve aortique ou mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme c'est le cas avec d'autres IECA, il faut être prudent lorsqu'on administre périndopril erbumine à des patients présentant une sténose de la valve mitrale ou une obstruction du débit du ventricule gauche (comme en cas de sténose aortique ou de cardiomyopathie hypertrophique).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), il faut ajuster la dose initiale du périndopril en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2), puis en fonction de la réponse thérapeutique du patient. La surveillance de routine des taux de potassium et de créatinine fait partie de la prise en charge médicale habituelle de ces patients (voir rubrique 4.8).

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, l'hypotension consécutive à l'instauration de la thérapie par IECA peut aggraver davantage l'altération de la fonction rénale. Dans cette situation, on a rapporté une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible.

Chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle sur rein unique, et ayant été traités par des IECA, on a observé des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Cette modification est particulièrement probable chez les patients ayant une insuffisance rénale préalable. En présence d'une hypertension vasculaire rénale, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, il faut instaurer le traitement sous contrôle médical étroit et au moyen de faibles doses, et la titration de la dose doit s'effectuer d'une manière prudente. Vu que le traitement par diurétiques peut contribuer à la survenue des anomalies mentionnées ci-dessus, il faut interrompre ce traitement et surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines de la thérapie par périndopril erbumine.

Certains patients hypertendus ne présentant aucune maladie vasculaire rénale apparente préalable ont développé des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, généralement mineures et transitoires, particulièrement en cas d'administration concomitante de périndopril erbumine et d'un diurétique. La survenue de cet effet est plus probable chez les patients ayant une insuffisance rénale préalable. Une réduction de la dose et/ou un arrêt du traitement par le diurétique et/ou périndopril erbumine peuvent s'avérer nécessaires.

Patients sous hémodialyse

Chez des patients dialysés au moyen de membranes à haut débit et traités simultanément par un IECA, on a rapporté la survenue de réactions anaphylactoïdes. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'un agent appartenant à une autre classe d'antihypertenseurs.

Transplantation rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'administration de périndopril erbumine chez les patients ayant subi récemment une transplantation rénale.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsqu'un patient atteint d'une sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose de l'artère en cas d'un seul rein fonctionnel, est traité par des inhibiteurs d'ECA (voir rubrique 4.3). Un traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir même avec des variations mineures de la créatinine sérique, également chez les patients souffrant d'une sténose unilatérale de l'artère rénale.

Hypersensibilité/angio-œdème

Chez des patients traités par IECA (y compris par périndopril erbumine), on a rarement rapporté un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.8). Il peut survenir à tout moment de la thérapie. Dans ce cas, il faut arrêter immédiatement l'administration de périndopril erbumine et instaurer une surveillance adéquate, qu'il faut poursuivre jusqu'à la résolution complète des symptômes. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, l'affection se résout généralement sans traitement, mais les antihistaminiques se sont néanmoins avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angio-œdème associé à un œdème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant induire une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer immédiatement une thérapie d'urgence. Celle-ci peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Il faut garder le patient sous contrôle médical étroit jusqu'à la résolution complète et définitive des symptômes.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé à une thérapie par IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème, lorsqu'on leur administre un IECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IECA 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 périndopril erbumine. Le traitement par périndopril erbumine 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'IECA avec d'autres inhibiteurs de la NEP (p. ex. le racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque plus élevé d'angio-œdème (p. e. œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir section 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par inhibiteurs de la NEP (p. ex. racécadotril), inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IECA.

Un angio-œdème intestinal a été rapporté dans de rares cas chez des patients traités par IECA. Ces patients consultaient pour une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème facial préalable et les taux de C1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué par des procédures comportant une TDM ou une échographie abdominale, ou lors d'une intervention chirurgicale, et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IECA. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IECA qui consultent pour une douleur abdominale.

Réactions anaphylactoïdes survenant lors d'une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL-aphérèse)

Les patients traités par IECA pendant une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL-aphérèse) au sulfate de dextran ont rarement présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. On évitait la survenue de ces réactions en interrompant temporairement la thérapie par IECA, avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactiques survenant lors d'une désensibilisation

Des patients traités par IECA pendant une thérapie de désensibilisation (p. ex. venin d'hyménoptères) ont présenté des réactions anaphylactiques. Chez ces patients, on a pu éviter ces réactions en

interrompant temporairement la prise d'IECA, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition involontaire.

Insuffisance hépatique

On a rarement associé le traitement par IECA à un syndrome débutant par un ictère cholestatique, évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et menant (parfois) au décès. On ignore le mécanisme de ce syndrome. Chez les patients traités par IECA, en cas d'apparition d'un ictère ou d'une élévation marquée des enzymes hépatiques, il faut interrompre la prise de l'IECA et appliquer le suivi médical adéquat (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Chez des patients traités par IECA, on a rapporté une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun autre facteur de complication, une neutropénie survient rarement. Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on utilise le périndopril chez les patients atteints de collagénose vasculaire, en cas de thérapie immunosuppressive, en cas de traitement par allopurinol ou procaïnamide, ainsi qu'en cas d'association de ces facteurs de complication, particulièrement en cas d'altération préalable de la fonction rénale. Parmi ces patients, certains ont développé des infections sévères, dont certaines ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Lorsqu'on utilise le périndopril chez ces patients, il est conseillé d'effectuer un suivi périodique du nombre de globules blancs, et il faut informer le patient qu'il doit signaler tout signe d'infection (p. ex. maux de gorge, fièvre).

Race

Les IECA induisent plus souvent un angio-œdème chez les patients de race noire que chez les patients appartenant à une autre race.

Comme c'est le cas avec d'autres IECA, chez les personnes de race noire, le périndopril peut réduire moins efficacement la tension sanguine que chez les personnes appartenant à une autre race, ce qui peut s'expliquer par la prévalence plus élevée de taux faibles de rénine au sein de la population hypertendue de race noire.

Toux

On a rapporté la survenue d'une toux lors de l'utilisation d'IECA. De manière caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt de la thérapie. Dans le diagnostic différentiel de la toux, il faut envisager la toux induite par IECA.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients subissant une chirurgie majeure ou une anesthésie au moyen d'agents induisant une hypotension, périndopril erbumine peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme étant due à ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion volémique.

Hyperkaliémie

Chez certains patients traités par IECA (y compris par périndopril), on a observé une élévation des taux sériques de potassium. Les IECA 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, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, âgés de plus de 70 ans, avec un diabète sucré, présentant des événements concomitants en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, un hypoaldostéronisme et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), des autres médicaments associés à une augmentation du potassium sérique (p. ex. de l'héparine, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), une hyperkaliémie peut survenir. L'hyperkaliémie peut provoquer de graves arythmies, parfois fatales. Si

l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est estimée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et avec un contrôle fréquent de la kaliémie et de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par agents antidiabétiques oraux ou insuline, il faut contrôler étroitement la glycémie pendant le premier mois de traitement par IECA (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association de lithium et de périndopril est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Il a été prouvé que l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'aldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse

Il ne faut pas instaurer un traitement par IECA pendant la grossesse. Sauf si l'on considère que la thérapie par IECA est essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'utilisation pendant la grossesse a été établi. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et instaurer, si nécessaire, une autre thérapie (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par des inhibiteurs d'ECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène

Les données d'essai clinique montrent que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs d'ECA et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associée à une fréquence accrue d'événements indésirables tels l'hypotension, l'hyperkaliémie et une réduction de la fonction rénale (notamment insuffisance rénale aiguë) par comparaison à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments induisant une hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent augmenter l'occurrence de l'hyperkaliémie : aliskirène, sels de potassium, diurétiques épargneurs du potassium, inhibiteurs d'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS, héparines, agents immunosuppresseurs tels la ciclosporine ou le tacrolimus, triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3) :

Aliskirène

Chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'aggravation de la fonction rénale et de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Traitements extracorporels

Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement comme la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (p. ex. membrane en polyacrylonitrile) et aphaérèse des lipoprotéines basse densité avec le sulfate de dextran en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est nécessaire, il convient d'envisager l'utilisation d'une autre membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agent antihypertenseur.

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'ECA et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison de l'élévation du risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Utilisation concomitante non recommandée (voir rubrique 4.4) :

Aliskirène

Chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'altération de la fonction rénale et de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Thérapie concomitante par inhibiteur d'ECA et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

La littérature décrit que chez les patients présentant une athérosclérose confirmée, une insuffisance cardiaque ou un diabète avec lésion organique terminale, le traitement concomitant par inhibiteur d'ECA et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est associé à une fréquence augmentée d'hypotension, syncope, hyperkaliémie et aggravation de la fonction rénale (notamment, insuffisance rénale aiguë) par comparaison à l'utilisation d'un seul agent du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (p. ex. par association d'un inhibiteur d'ECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas individuellement définis avec une surveillance étroite de la fonction rénale, du taux de potassium et de la tension artérielle.

Estramustine

Risque d'augmentation des événements indésirables comme un œdème angioneurotique (angio-œdème).

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

Même si les taux sériques de potassium restent généralement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts sodés contenant du potassium peuvent donner lieu à une augmentation significative des taux sériques de potassium (potentiellement létale, en particulier en association avec une insuffisance rénale, effets hyperkaliémiques additifs). Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. L'association de périndopril aux médicaments mentionnés ci-dessus est donc déconseillée (voir rubrique 4.4). Lorsqu'une utilisation concomitante s'avère néanmoins indiquée, il faut utiliser ces médicaments avec prudence et effectuer un suivi fréquent des taux sériques de potassium.

Pour l'utilisation de la spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.

Lithium

Lors d'une administration concomitante de lithium et d'IECA, on a rapporté une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité. L'association de périndopril et de lithium est donc déconseillée, mais si cette association s'avère nécessaire, il faut surveiller attentivement les taux sériques de lithium (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante requérant des soins particuliers :

Agents antidiabétiques (insulines, hypoglycémifiants oraux)

Les études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteurs d'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémifiants oraux) peut accroître l'effet de réduction du glucose sanguin avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus fréquent au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients insuffisants rénaux.

Baclofène

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Surveiller la tension artérielle et adapter la dose de l'antihypertenseur si nécessaire.

Diurétiques non-épargneurs du potassium

Les patients sous diurétiques, et en particulier ceux ayant une déplétion volémique et/ou sodée, peuvent présenter une réduction excessive de la tension artérielle après instauration du traitement par un inhibiteur d'ECA. On peut réduire la possibilité d'effets hypotenseurs en interrompant la prise du diurétique, en augmentant l'apport liquidien ou sodé avant d'instaurer la thérapie au moyen de doses faibles et progressives de périndopril.

En cas d'hypertension artérielle, si le traitement diurétique antérieur peut avoir provoqué une déplétion sodée/volémique, le diurétique doit être arrêté avant l'instauration de l'inhibiteur d'ECA, auquel cas un diurétique non-épargneurs de potassium peut ensuite être réintroduit, ou l'inhibiteur d'ECA doit être initié à faible dose et progressivement augmenté.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique, l'inhibiteur d'ECA doit être instauré à très faible dose, le cas échéant 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 au cours des quelques premières semaines du traitement par l'IECA.

Diurétiques épargneurs du potassium (éplérénone, spironolactone)

Doses d'éplérénone ou de spironolactone situées entre 12,5 mg et 50 mg par jour et doses faibles des inhibiteurs d'ECA :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II - IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 40 %, précédemment traitée par des inhibiteurs d'ECA et des diurétiques de l'anse, risque d'hyperkaliémie, potentiellement létal, en particulier en cas de non-respect des recommandations de prescription pour cette association.

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

Une surveillance étroite de la kaliémie et de la créatinémie est recommandée au cours du premier mois de traitement, une fois par semaine au début et mensuellement par la suite.

Ciclosporine

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

Héparine

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

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant l'acide acétylsalicylique à des doses > 3 g/jour

Lorsque des inhibiteurs d'ECA sont administrés en même temps que des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (à savoir acide acétylsalicylique dans des schémas anti-inflammatoires, inhibiteurs de COX-2 et AINS non sélectifs), on peut observer une atténuation de l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'ECA et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, notamment une possible insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients avec fonction rénale préalablement défaillante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Il convient d'hydrater soigneusement les patients et de surveiller la fonction rénale après l'instauration du traitement combiné, puis périodiquement par la suite.

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

Les IECA (p. ex. périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. L'utilisation concomitante d'IECA avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), en raison de la réduction de l'activité de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) induite par la gliptine, peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante qui exige des soins :

Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs

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

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation concomitante d'IECA avec certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut donner lieu à une réduction supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECA.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comportant une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportées dans de rares cas chez des patients sous traitement par or injectable (aurothiomalate de sodium) et sous traitement concomitant par IECA, notamment le périndopril.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'IECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA 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 induit par l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Sauf si l'on estime qu'une thérapie continue par IECA s'avère essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'utilisation pendant la grossesse a été établi. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et, si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

Chez l'être humain, on sait que l'exposition à une thérapie par IECA pendant les second et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité pour le fœtus (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir également rubrique 5.3). Si une exposition à un IECA devait survenir pendant le second trimestre de la grossesse, il est conseillé d'effectuer un examen échographique de contrôle de la fonction rénale et du crâne. Il faut surveiller étroitement les enfants issus de mère ayant pris des IECA, afin de détecter une hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Comme on ne dispose pas d'informations concernant l'utilisation du périndopril erbumine pendant l'allaitement, le périndopril erbumine n'est pas recommandé et des traitements alternatifs présentant des profils de sécurité mieux établis sont préférables pendant l'allaitement, en particulier lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un prématuré.

Fertilité

Il n'y a aucun effet sur la performance reproductrice, ni sur la fertilité.

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

Le périndopril n'a aucune influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais des réactions individuelles liées à une tension artérielle basse peuvent survenir chez certains patients, en particulier en début de traitement ou en association avec un autre médicament antihypertenseur. Il en résulte que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut en être altérée.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du périndopril est cohérent avec le profil de sécurité des IECA.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont : étourdissement, céphalées, paresthésie, vertiges, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausées, vomissements, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie.

b. Liste tabulaire des réactions indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation du périndopril et ont été classifiés selon les fréquences suivantes :

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

	fréquent	peu fréquent	rare	très rare	fréquence indéterminée
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>		Eosinophilie*		Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopénie, leucopénie/ neutropénie, agranulocytose ou pancytopenie. Chez des patients ayant un déficit congénital en G-	

				6PDH, on a rapporté une anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).	
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>		Hypoglycémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5), hyperkaliémie réversible avec arrêt du traitement* (voir rubrique 4.4), hyponatrémie*			
<u>Affections psychiatriques</u>		Troubles de l'humeur ou du sommeil			
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées, vertiges, paresthésies	Somnolence*, syncope*		Confusion	
<u>Affections oculaires</u>	Troubles de la vision				
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	Acouphènes				
<u>Affections cardiaques</u>		Palpitations*, tachycardie*		Arythmies, angor, infarctus du myocarde, éventuellement secondaires à une hypotension excessive chez des patients présentant un risque élevé (voir rubrique 4.4).	
<u>Affections vasculaires</u>	Hypotension et effets liés à l'hypotension	Vasculite*		Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Phénomène de Raynaud
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	Toux, dyspnée	Bronchospasme		Pneumonie à éosinophiles, rhinite	
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Nausées, vomissements, douleur abdominale, dysgueusie,	Sécheresse buccale		Pancréatite	

	dyspepsie, diarrhée, constipation				
<u>Affections hépatobiliaires</u>				Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Éruption cutanée, prurit	Angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4), hyperhidrose, réactions de photosensibilité*, pemphigoïde*	Aggravation du psoriasis*	Érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Arthralgie*, myalgie*			
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale		Insuffisance rénale aiguë	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile			
Troubles généraux	Asthénie	Douleur thoracique*, malaise*, œdème périphérique*, pyrexie*			
Investigations		Élévation de l'urée sanguine*, élévation de la créatinine sanguine*	Élévation de la bilirubine sanguine, élévation des enzymes hépatiques		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute*			

*Fréquence calculée sur base des essais cliniques pour les événements indésirables déclarés spontanément

Des cas de SIADH ont été rapportés avec d'autres IECA. On peut considérer que le SIADH est une complication très rare, mais possible avec un traitement par inhibiteur d'ECA, notamment le périndopril.

Etudes cliniques

Au cours de la phase randomisée de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables sévères ont été collectés. Quelques patients ont présenté des effets indésirables sévères : 16 (0,3 %) parmi les 6122

patients traités par périndopril et 12 (0,2 %) parmi les 6107 patients sous placebo. Chez les patients traités par périndopril, on a observé une hypotension chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque brutal chez 1 patient. Le nombre de patients interrompant le traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance était plus élevé dans le groupe périndopril que dans le groupe placebo, et la fréquence de retrait était de respectivement 6,0 % (n=366) et 2,1 % (n=129) au sein des deux groupes.

Déclaration d'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

Chez l'être humain, on ne dispose que de données limitées concernant le surdosage.

Les *symptômes* associés à un surdosage en IECA peuvent inclure une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, une bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et une toux.

Le *traitement* recommandé d'un surdosage consiste en la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%). En cas d'hypotension, il faut placer le patient en position de choc. Si on en dispose, on peut également envisager un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou catécholamines intraveineuses. Le périndopril peut être éliminé de la circulation systémique par hémodialyse (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Patients sous hémodialyse). En cas de bradycardie résistante au traitement, une thérapie par pacemaker est indiquée. Il faut surveiller de manière continue les signes vitaux et les concentrations sériques d'électrolytes et de créatinine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : IECA, simples ; code ATC : C09A A04

Mécanisme d'action

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme convertissant l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine – ECA). L'enzyme de conversion (ou kinase) est une exopeptidase permettant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et induisant également la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA donne lieu à une réduction des taux plasmatiques d'angiotensine II, ce qui induit une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du feedback négatif de la libération de rénine) et une réduction de la sécrétion d'aldostérone. L'ECA inactivant la bradykinine, l'inhibition de l'ECA augmente également l'activité des systèmes locaux et circulants kallikréine-kinine (et active donc également le système des prostaglandines). Il est possible que ce mécanisme contribue à l'effet hypotenseur des IECA et qu'il soit partiellement responsable de certains de leurs effets secondaires (p. ex. la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. In vitro, les autres métabolites n'exercent aucune inhibition de l'activité de l'ECA.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypertension

Le péridopril agit sur tous les grades d'hypertension : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des tensions systolique et diastolique, dans les positions couchée et debout.

Le péridopril diminue la résistance vasculaire périphérique, ce qui donne lieu à une réduction de la tension artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, mais la fréquence cardiaque ne varie pas.

En règle générale, le débit sanguin rénal augmente, tandis que le taux de filtration glomérulaire (GFR) ne varie généralement pas.

L'effet antihypertenseur est maximal entre 4 et 6 heures après l'administration d'une dose unique, et se maintient pendant au moins 24 heures : l'effet minimal correspond à environ 87 à 100 % de l'effet maximal.

La réduction de la tension artérielle survient rapidement. Chez les patients répondant au traitement, on obtient une normalisation endéans le mois et cet effet persiste sans la survenue d'une tachyphylaxie.

L'interruption du traitement n'induit aucun effet de rebond.

Le péridopril réduit l'hypertrophie du ventricule gauche.

Chez l'homme, on a confirmé que le péridopril présente des propriétés vasodilatatrices. Il améliore l'élasticité des artères de gros calibre et diminue le rapport média/lumière des artères de petit calibre.

Une thérapie adjuvante par un diurétique thiazide produit une synergie de type additive. L'association d'un IECA et d'un thiazide réduit également le risque d'hypokaliémie induite par le traitement diurétique.

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un IECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagnés de signes d'atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport au traitement en monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres IECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un IECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des ictus sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Insuffisance cardiaque

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

Des études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont démontré :

- une réduction des pressions de remplissage des ventricules gauche et droit.

- une diminution de la résistance vasculaire périphérique totale.
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Lors d'études comparatives, la première administration d'une dose de 2 mg de périndopril erbumine à des patients ayant une insuffisance cardiaque légère à modérée n'était pas associée à une réduction significative de la tension artérielle par rapport au placebo.

Patients ayant une coronaropathie stable

L'étude EUROPA était une étude clinique randomisée, internationale, multicentrique, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle durant une période de 4 ans.

Douze mille deux cent dix-huit patients (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés pour être traités par périndopril 8 mg (n=6110) ou placebo (n=6108).

La population de l'étude était atteinte d'une coronaropathie mais ne présentait aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque. De manière globale, 90 % des patients présentaient des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient les médicaments d'étude en plus de la thérapie conventionnelle, incluant des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des agents hypolipémiants et des bêtabloquants.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le facteur composite de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et/ou d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie. Le traitement par 8 mg de périndopril une fois par jour donnait lieu à une réduction absolue significative du critère d'évaluation primaire de 1,9 % (réduction du risque relatif de 20 %, IC à 95 % [9,4 ; 28,6] – $p < 0,001$).

Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, on a observé une réduction absolue de 2,2 % correspondant à un RRR de 22,4 % (IC à 95 % [12,0 ; 31,6] – $p < 0,001$) du critère d'évaluation primaire, par rapport au placebo.

Population pédiatrique

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

Dans une étude clinique en ouvert, non comparative menée auprès de 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans dont le débit de filtration glomérulaire est $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, les patients ont reçu du périndopril à une dose moyenne de 0,07 mg/kg. La dose a été individualisée en fonction du profil du patient et de la réponse de la tension artérielle, la dose maximale étant de 0,135 mg/kg/jour.

59 patients ont terminé la période de trois mois, et 36 patients sont arrivés à la fin de la période d'extension de l'étude, à savoir ils ont été suivis pendant au moins 24 mois (durée moyenne de l'étude : 44 mois).

Les tensions artérielles systolique et diastolique sont restées stables de l'inclusion à la dernière évaluation chez les patients traités précédemment par d'autres traitements antihypertenseurs et ont diminué chez les patients naïfs.

Plus de 75 % des enfants avaient des tensions artérielles systolique et diastolique inférieures au 95^e percentile à la dernière évaluation.

La sécurité était cohérente avec le profil de sécurité connu du périndopril.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le périndopril subit une absorption rapide. Le pic plasmatique survient en l'espace d'une heure. La biodisponibilité est de 65 à 70 %.

Environ 20 % de la quantité totale du périndopril absorbé sont convertis en périndoprilate, le métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, cinq autres métabolites inactifs sont également formés. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure. Le pic plasmatique du périndoprilate est atteint dans les 3 à 4 heures.

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

Distribution

Le volume de distribution du périndoprilate libre est d'environ 0,2 l/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (la liaison du périndoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine est inférieure à 30 %), mais dépend de la concentration.

Élimination

Le périndoprilate s'élimine par voie urinaire, et la demi-vie de la fraction libre est d'environ 3 à 5 heures. La dissociation du périndoprilate lié à l'enzyme de conversion de l'angiotensine induit une demi-vie d'élimination "efficace" de 25 heures, donnant lieu à l'obtention de l'état d'équilibre dans les 4 jours.

Après l'administration de doses répétées, on n'observe aucune accumulation de périndopril.

Populations particulières

Chez le patient âgé et chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou rénale, l'élimination du périndoprilate est réduite.

En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé d'ajuster la dose en fonction du degré de l'altération (clairance de la créatinine).

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

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la cinétique du périndopril se modifie : la clairance hépatique de la molécule mère se réduit de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formé ne se réduit pas et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études de toxicité orale chronique (réalisées chez le rat et le singe), le rein constituait l'organe-cible et présentait des lésions réversibles.

Lors d'études réalisées *in vitro* ou *in vivo*, on n'a observé aucune mutagénicité.

Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction (réalisées chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont mis en évidence aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Néanmoins, on a constaté que les médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisaient des événements secondaires sur le dernier stade du développement fœtal, donnant lieu à une mort fœtale et à des anomalies congénitales chez le rongeur et le lapin : on a observé des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et postnatale. Aucune modification de la fertilité n'a été observée tant chez les rats mâles que chez les rats femelles.

Au cours d'études de long terme réalisées chez le rat et la souris, on n'a observé aucune carcinogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Cellulose microcristalline silicifiée

Polacrilline potassium

Dioxyde de silicium

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Hydroxypropylbétadex (contient de la cyclodextrine)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes en Aluminium/Aluminium insérés dans un carton.

Conditionnement : 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 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 MARCHÉ

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE315786

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

Date de première autorisation : 07 avril 2008

Date de dernier renouvellement : 17 juin 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 01/2021