RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perindopril EG 2,5 mg comprimés pelliculés
Perindopril EG 5 mg comprimés pelliculés
Perindopril EG 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Perindopril EG 2,5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de périndopril arginine, équivalant à 1,6975 mg de périndopril.
Perindopril EG 5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de périndopril arginine, équivalant à 3,395 mg de périndopril.
Perindopril EG 10 mg : chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de périndopril arginine, équivalant à 6,790 mg de périndopril.

Excipient à effet notoire
Perindopril EG 2,5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 58,19 mg de lactose (sous forme de monohydraté).
Perindopril EG 5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 116,38 mg de lactose (sous forme de monohydraté).
Perindopril EG 10 mg : chaque comprimé pelliculé contient 232,75 mg de lactose (sous forme de monohydraté).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Perindopril EG 2,5 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, convexe, d'un diamètre de 5,0 ± 0,25 mm
Perindopril EG 5 mg : comprimé pelliculé vert pâle, ovale, biconvexe, d'une longueur de 10,0 ± 0,50 mm et d'une largeur de 4,75 ± 0,24 mm, comportant une barre de cassure sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en doses égales.
Perindopril EG 10 mg: comprimé pelliculé vert à vert marbre, rond, biconvexe, d'un diamètre de 9,0 ± 0,45 mm, portant l'inscription « 10 » en creux sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension
Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque (uniquement Perindopril EG 2,5 mg et 5 mg)
Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Hypertension
Perindopril EG peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).
La dose initiale recommandée est de 5 mg, une fois par jour le matin.
Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement stimulé (en particulier, en cas d'hypertension rénovasculaire, de déplétion sodée et/ou volémique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère) peuvent présenter une chute tensionnelle excessive après la prise de la dose initiale. Une dose initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients, et le traitement doit être instauré sous surveillance médicale.
La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.
Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Perindopril EG, en particulier chez les patients traités en concomitance par un diurétique. La prudence est donc recommandée car ces patients peuvent présenter une déplétion volémique et/ou sodée.
Dans la mesure du possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Perindopril EG (voir rubrique 4.4). Chez les patients hypertendus chez lesquels l'arrêt du diurétique n'est pas envisageable, le traitement par Perindopril EG doit être instauré à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de Perindopril EG sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétique sera réintroduit.

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

Insuffisance cardiaque symptomatique (uniquement Perindopril EG 2,5 mg et 5 mg)
Il est recommandé que Perindopril EG, généralement associé à un diurétique non épargneur de potassium et/ou à la digoxine et/ou à un bêta-bloquant, soit instauré sous surveillance médicale étroite, à la dose initiale recommandée de 2,5 mg à prendre le matin. Cette dose peut être augmentée après 2 semaines à 5 mg une fois par jour si elle est tolérée. L'ajustement posologique sera basé sur la réponse clinique présentée par le patient.
En cas d'insuffisance cardiaque sévère et chez d'autres patients considérés comme étant à haut risque (patients présentant une insuffisance rénale et une tendance aux troubles électrolytiques, patients recevant simultanément un traitement par diurétiques et/ou par agents vasodilatateurs), le traitement doit être instauré sous surveillance attentive (voir rubrique 4.4).
Chez les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique, p. ex. les patients ayant une déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, les patients hypovolémiques ou les patients ayant reçu un traitement diurétique intensif, il convient de corriger ces conditions dans la mesure du possible avant le traitement par Perindopril EG. La tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement surveillées avant et pendant le traitement par Perindopril EG (voir rubrique 4.4).

Maladie coronarienne stable
Le traitement par Perindopril EG doit être instauré à la dose de 5 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée.
Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante ; ensuite, la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale

(voir Tableau 1 « Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose inférieure précédente est bien tolérée.

Population particulière

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la posologie doit être basée sur la clairance de la créatinine, selon les indications du Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

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

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

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

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 et l'efficacité du périndopril 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 l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale. Il est recommandé de prendre Perindopril EG en une prise quotidienne le matin avant le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IECA (voir rubrique 4.4).
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Association de Perindopril EG à des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le périndopril doit débuter au plus tôt 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale en présence d'un seul rein fonctionnel (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie coronarienne stable

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

Hypotension
Les IECA peuvent provoquer une chute de la tension artérielle. Une hypotension symptomatique est rarement observée chez des patients hypertendus sans complication, mais elle est plus probable chez les patients ayant une déplétion volémique, p. ex. chez les patients traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements ou chez ceux qui ont une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Ce phénomène est particulièrement susceptible de toucher les patients présentant un degré plus sévère d'insuffisance cardiaque, se traduisant par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients ayant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose doivent être étroitement surveillés (voir les rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. En cas d'hypotension, 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 réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à des doses supplémentaires, qui pourront être généralement administrées sans problème une fois la tension artérielle remontée sous l'effet de l'augmentation de la volémie. Chez certains patients en insuffisance cardiaque congestive et présentant une tension artérielle normale ou basse, une diminution supplémentaire de la tension artérielle systémique peut se produire avec le périndopril arginine. Il s'agit d'un effet attendu qui ne nécessite habituellement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose de Perindopril EG ou d'arrêter le traitement.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique
Comme avec d'autres IECA, le périndopril arginine doit être administré avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale ou 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 doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine présentée par le patient (voir rubrique 4.2), ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. La surveillance régulière du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour ces patients (voir rubrique 4.8).
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension faisant suite à l'instauration d'un traitement par IECA peut entraîner une altération supplémentaire de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.
Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle sur rein unique et traités par IECA, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Ces phénomènes sont plus susceptibles de se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En présence d'une hypertension rénovasculaire, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite, à faibles doses et moyennant une augmentation prudente de la posologie. Étant donné qu'un traitement par des diurétiques peut être un facteur contribuant aux effets susmentionnés, les diurétiques doivent être arrêtés et la fonction rénale surveillée au cours des premières semaines de traitement par Perindopril EG.
Certains patients hypertendus sans atteinte vasculaire rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement mineures et transitoires, en

particulier lorsque le périndopril arginine a été administré en même temps qu'un diurétique. Ces manifestations sont plus susceptibles de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de Perindopril EG, peuvent s'avérer nécessaires.

Patients hémodialysés
Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité et traités en concomitance par un IECA. Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'agents antihypertenseurs.

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

Hypertension rénovasculaire
Les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose de l'artère en présence d'un seul rein fonctionnel sont exposés à un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale s'ils sont traités par IECA (voir rubrique 4.3). Un traitement par des diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de fonction rénale peut survenir avec seulement de légères modifications de la créatinine sérique, même chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale.

Hypersensibilité/angio-œdème
De rares cas d'angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés chez des patients traités par IECA, y compris par périndopril arginine (voir rubrique 4.8). Ces manifestations peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement.
Si de tels symptômes apparaissent, Perindopril EG doit être arrêté sans attendre et une surveillance appropriée doit être mise en place et assurée jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème était limité au visage et aux lèvres, l'affection disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utiles pour soulager les symptômes.
L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer sans attendre un traitement approprié. Ce traitement peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou des mesures visant à maintenir la perméabilité des voies respiratoires. Le patient doit rester sous surveillance médicale étroite jusqu'à disparition complète et durable des symptômes.
Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir rubrique 4.3).
Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par IECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ces symptômes n'étaient pas précédés d'un angio-œdème facial et les taux de C1-estérase étaient normaux. Le diagnostic d'angio-œdème a été posé soit par des procédures incluant une tomodensitométrie ou une échographie abdominale, soit lors d'une chirurgie, et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IECA. Lorsque les patients sous IECA présentent une douleur abdominale, l'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel.
L'utilisation concomitante d'IECA et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.3). Le traitement par sacubitril/valsartan doit débuter au plus tôt 36 heures après la dernière dose de périndopril. Le traitement par périndopril doit débuter au plus tôt 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).
L'utilisation concomitante d'IECA et d'inhibiteurs de la néprilysine (NEP) (p. ex. racécadotril), d'inhibiteurs de la protéine mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de gliptines (p. ex. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par des inhibiteurs de la néprilysine (NEP) (p. ex. racécadotril), des inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus,

temsirolimus) et des gliptines (p. ex. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient qui prend déjà un IECA.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).
Dans de rares cas, des patients recevant des IECA lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant en jeu le pronostic vital. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement le traitement par IECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactiques au cours d'un traitement de désensibilisation
Certains patients recevant des IECA au cours d'un traitement de désensibilisation (p. ex. à base de venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées grâce à l'interruption temporaire de la prise d'IECA, mais elles sont réapparues lors d'une réexposition accidentelle au médicament.

Insuffisance hépatique
Dans de rares cas, les IECA ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique, évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) vers le décès. Le mécanisme sous-jacent à ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IECA qui développent un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent arrêter de prendre l'IECA et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie
Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients sous IECA. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent pas d'autres facteurs de complications, les cas de neutropénie sont rares. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une collagénose vasculaire, chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur, un traitement par l'allopurinol ou le procaïnamide, ainsi que chez les patients présentant une association de ces facteurs de complications, en particulier en cas d'atteinte préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont contracté des infections sévères, qui, dans certains, cas n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, , il est conseillé de contrôler périodiquement la numération des globules blancs et l'on demandera aux patients de signaler tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre).

Origine ethnique
Les IECA sont associés à un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les patients d'autres origines ethniques. Comme d'autres IECA, le périndopril peut être moins efficace pour réduire la tension artérielle chez des patients noirs que chez des patients ayant d'autres origines ethniques', peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine au sein de la population noire hypertendue.

Toux
Des cas de toux ont été rapportés lors de l'utilisation d'IECA. La toux est typiquement non productive, persistante et elle disparaît à l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IECA.

Chirurgie/anesthésie
Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le périndopril arginine peut inhiber la production de l'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Le traitement doit être arrêté 1 jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par des IECA, dont le périndopril ; les IECA peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération de l'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont l'insuffisance rénale, la dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents – en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium, ou la prise d'autres médicaments associés à des élévations de la kaliémie (p. ex. héparine, cotrimoxazole, aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, peut entraîner une augmentation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des IECA et la kaliémie ainsi que la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques
Chez les patients diabétiques traités par des agents antidiabétiques oraux ou par l'insuline, un contrôle étroit de la glycémie doit être effectué au cours du premier mois du traitement par IECA (voir rubrique 4.5).

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

Médicaments épargneurs de potassium, suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium
L'association de périndopril et de médicaments épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)
Il est établi que l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du système RAA par l'utilisation combinée d'IECA, d'ARA II ou de l'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne devra être administrée que sous la supervision d'un médecin spécialiste et devra s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Les IECA et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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 médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

Grossesse
Le traitement par IECA ne doit pas être instauré pendant la grossesse. Sauf dans les cas où la poursuite du traitement par IECA est considérée comme indispensable, un autre traitement antihypertenseur possédant un profil de sécurité bien établi durant la grossesse doit être proposé aux patientes envisageant une grossesse. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IECA doit être

arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

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

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

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème
L'utilisation concomitante d'IECA et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le sacubitril/valsartan doit être instauré au plus tôt 36 heures après la prise de la dernière dose du traitement par périndopril.
Le traitement par périndopril doit débuter au plus tôt 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'utilisation concomitante d'IECA et de racécadotril, d'inhibiteurs de la protéine mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et de gliptines (p. ex. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Médicaments induisant une hyperkaliémie
Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie, tels que : aliskirène, sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), IECA, ARA II, AINS, héparines, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'utilisation concomitante de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association du périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus est déconseillée. Si l'utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec prudence et s'accompagner d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)
Aliskirène
Chez les patients diabétiques ou présentant une insuffisance rénale, on observe une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de détérioration de la fonction rénale ainsi que' de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Traitements par circulation extra-corporelle
Traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact entre le sang et des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à haute perméabilité (p. ex. membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement s'avère nécessaire, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agents antihypertenseurs.

Associations non recommandées (voir rubrique 4.4)

Aliskirène

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

Traitement associant un IECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients présentant un diagnostic établi d'athérosclérose, une insuffisance cardiaque ou un diabète associé à des lésions des organes terminaux, 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), par rapport à une monothérapie par un agent agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (p. ex. association d'un IECA et d'un ARA II) doit être limité à des cas bien définis individuellement, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, de la kaliémie et de la tension artérielle.

Estramustine

Risque d'augmentation des effets indésirables, tels qu'un œdème de Quincke (angio-œdème).

Diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. triamtérène, amiloride,), sels de potassium

Hyperkaliémie (potentiellement fatale), particulièrement dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémants additifs).

L'association du périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus est déconseillée (voir rubrique 4.4.). Si une utilisation concomitante est néanmoins indiquée, elle doit être administrée avec prudence et s'accompagner d'une surveillance fréquente de la kaliémie. En ce qui concerne l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-après.

Lithium

Des cas d'élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été signalés lors de l'administration concomitante de lithium et d'IECA. L'utilisation du périndopril en association avec le lithium n'est pas recommandée ; toutefois, si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante nécessitant une attention particulière

Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux)

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène s'est avéré plus susceptible d'apparaître au cours des premières semaines du traitement combiné, ainsi que chez les patients atteints d'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, en particulier ceux ayant une déplétion volémique et/ou sodée, peuvent présenter une baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration d'un traitement par IECA. Le risque d'effet hypotenseur peut être réduit en arrêtant le diurétique, et en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par de faibles doses de périndopril, qui seront augmentées progressivement. *Dans l'hypertension artérielle,* lorsqu'un traitement antérieur par diurétique est susceptible d'avoir provoqué une déplétion sodée et/ou volémique, soit le diurétique doit être arrêté avant d'instaurer l'IECA, après quoi un diurétique non-épargneur de potassium peut être réintroduit ; soit 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, éventuellement après réduction de la posologie du diurétique associé non-épargneur de potassium. 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 la 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 (selon la NYHA) chez les patients ayant une fraction d'éjection < 40 % et traités antérieurement par IECA et diurétiques de l'anse, risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, en particulier en cas de non-observance des recommandations de prescription relatives à cette association. Avant d'instaurer ce traitement combiné, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Une surveillance étroite de la kaliémie et de la créatininémie est recommandée une fois par semaine durant le premier mois du traitement, puis une fois par mois.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour
L'administration simultanée d'IECA et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (à savoir acide acétylsalicylique à des posologies anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs) peut entraîner une atténuation de l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'IECA et d'AINS peut accroître le risque de dégradation de la fonction rénale, notamment sous la forme d'une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et elle peut augmenter la kaliémie, en particulier chez les patients qui présentent déjà une altération de la fonction rénale. Cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale au début du traitement combiné, et régulièrement par la suite.

Racécadotril
Les IECA (p. ex. le périndopril) peuvent provoquer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante de racécadotril (un médicament utilisé contre la diarrhée aiguë) (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la protéine mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)
Les patients traités en concomitance par des inhibiteurs de la mTOR peuvent être exposés à un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine
Une hyperkaliémie peut se produire lors de l'utilisation concomitante d'IECA et de ciclosporine. Il est recommandé de surveiller la kaliémie.

Héparine
Une hyperkaliémie peut se produire lors de l'utilisation concomitante d'IECA et d'héparine. Il est recommandé de surveiller la kaliémie.

<u>Associations nécessitant certaines précautions d'emploi</u>
Antihypertenseurs et vasodilatateurs
L'utilisation concomitante de ces agents peut accroître les effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine (trinitrine) et d'autres dérivés nitrés, ou d'autres vasodilatateurs, peut induire une baisse supplémentaire de la tension artérielle.

Antidépresseurs tricycliques /antipsychotiques /anesthésiques
L'utilisation concomitante d'IECA avec certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques 'peut induire une baisse supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques
Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECA.

Or
Des réactions nitritoïdes (symptômes incluant une rougeur faciale, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients traités par des injections d'or (aurothiomalate sodique) en association avec un IECA, dont le périndopril.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (IECA) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Les données épidémiologiques probantes relatives au risque de tératogénicité à la suite d'une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Sauf dans les cas où la poursuite du traitement par IECA est considérée comme indispensable, un autre traitement antihypertenseur possédant un profil de sécurité bien établi durant la grossesse doit être proposé aux patientes envisageant une grossesse. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.
Chez l'être humain, il est établi que l'exposition à un IECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse induit une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3.) En cas d'exposition aux ICEA à partir du deuxième trimestre de grossesse, une échographie visant à contrôler la fonction rénale et le crâne est recommandée. Les nourrissons dont la mère a pris des IECA feront l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement
En raison de l'absence d'informations concernant l'utilisation du périndopril arginine au cours de l'allaitement, Perindopril EG est déconseillé et il est recommandé d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Fertilité
Aucun effet n'a été observé sur la fertilité ni sur les performances de reproduction.

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

Le périndopril arginine a n'a pas d'influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; toutefois, des réactions individuelles liées à la baisse de la tension artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier au début du traitement ou lorsque le périndopril est associé à un autre traitement anti-hypertenseur.
Par conséquent, l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du périndopril correspond à celui des autres IECA :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le périndopril sont les suivants : sensation vertigineuse, céphalées, paresthésie, vertige, troubles visuels, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausées, vomissements, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-commercialisation du périndopril, et sont classés en fonction de leur fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie	Peu fréquent*
	Agranulocytose ou pancytopénie	Très rare
	Baisse de l'hémoglobine et baisse de l'hématocrite	Très rare
	Leucopénie/neutropénie	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G- 6PDH (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Thrombocytopénie	Très rare
Affections endocriniennes	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	Peu fréquent*
Affections psychiatriques	Troubles de l'humeur	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent*
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent
	Vertige	Fréquent
	Somnolence	Peu fréquent*
	Syncope	Peu fréquent*
	Confusion	Très rare
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*
	Tachycardie	Peu fréquent*
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Arythmies	Très rare
	Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*
	Bouffée congestive	Rare*
	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une	Très rare

	hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare
	Rhinite	Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite, cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4).	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Angio-œdème au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*
	Pemphygoïde	Peu fréquent*
	Hyperhidrose	Peu fréquent
	Aggravation d'un psoriasis	Rare*
	Érythème polymorphe	Très rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent*
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent
	Anurie/oligurie	Rare
	Insuffisance rénale aiguë	Rare*
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent*
	Malaise	Peu fréquent*
	Œdème périphérique	Peu fréquent*
	Pyrexie	Peu fréquent*
Investigations	Urée sanguine augmentée	Peu fréquent*
	Créatinine sanguine augmentée	Peu fréquent*
	Bilirubine sanguine augmentée	Rare
	Élévation des enzymes hépatiques	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux	Chute	Peu fréquent*

procédures		

** Fréquence calculée sur la base des essais cliniques, pour les effets indésirables rapportés dans le cadre de notifications spontanées.*

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes
On ne dispose que de données limitées concernant le surdosage chez l'être humain. Les symptômes associés à un surdosage d'IECA peuvent inclure une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, une bradycardie, une sensation vertigineuse, une anxiété et de la toux.

Prise en charge
Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal, les jambes surélevées. Si ce traitement est disponible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut également être envisagée. Le périndopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué pour la bradycardie résistante au traitement. Une surveillance continue des signes vitaux, des électrolytes sériques et de la créatininémie doit être mise en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) 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, ou 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 de la rénine plasmatique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulant (et par conséquent aussi à une activation du système des prostaglandines). Ce mécanisme, qui pourrait contribuer à l'action hypotensive des IECA, 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 montrent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Efficacité et sécurité cliniques
Hypertension
Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée et sévère ; on observe une réduction des tensions systolique et diastolique, à la fois en position couchée et debout.
Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la tension artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.
Le débit sanguin rénal augmente en règle générale, tandis que le débit de filtration glomérulaire (DFG) reste 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 rapport vallée/pic est de l'ordre de 87 à 100 %.
La diminution de la tension artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans tachyphylaxie.
L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la tension 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 rapport *média/lumen* des petites artères.
L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IECA et d'un agent thiazidique réduit aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque (uniquement périndopril arginine 2,5 mg et 5 mg)
Le périndopril réduit le travail cardiaque par une diminution de la précharge et de la postcharge. Les études menées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont démontré :
- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit ;
- une diminution de la résistance vasculaire périphérique totale ;
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Dans des études comparatives, la première administration de 2,5 mg de périndopril arginine à des patients atteints d'insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une réduction significative de la tension artérielle, par rapport au placebo.

Patients ayant une maladie coronarienne stable
L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a duré 4 ans.
Un total de 12 218 patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés pour recevoir 8 mg de périndopril tert-butylamine (équivalent au périndopril arginine 10 mg) (n=6 110) ou un placebo (n=6 108).
Les patients de l'étude présentaient une maladie coronarienne établie 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 de l'étude, en plus du traitement conventionnel incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.
Le principal critère d'efficacité était un critère composite associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque avec réanimation réussie. Le traitement par 8 mg de périndopril tert-butylamine (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a

induit une réduction absolue significative de 1,9 % du critère d'évaluation principal (réduction du risque relatif [RRR] de 20 %, IC à 95 % [9,4 ; 28,6] - p < 0,001).
Chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, une réduction absolue de 2,2 % correspondant à une RRR de 22,4 % (IC à 95 % [12,0 ; 31,6] - p < 0,001) du critère d'évaluation principal a été observée par rapport au placebo.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du périndopril chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
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 m^2 ont reçu du périndopril à la dose moyenne de 0,07 mg/kg. La dose avait été 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.
Un total de 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 tension artérielle systolique et diastolique est restée stable de l'inclusion jusqu'à la dernière évaluation chez les patients précédemment traités par d'autres traitements antihypertenseurs, et elle a diminué chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antihypertenseur.
Plus de 75 % des enfants avaient une tension artérielle systolique et diastolique inférieure au 95e percentile lors de leur dernière évaluation. La sécurité d'emploi a été conforme au profil de sécurité connu du périndopril.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Deux vastes 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) ont évalué l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou souffrant de diabète de type 2, avec atteinte avérée d'organes terminaux. L'étude VA NEPHRON-D a été menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.
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, mais un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques semblables, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IECA et pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en association chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement standard par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires.
L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo ; par ailleurs, les évènements indésirables et évènements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption de périndopril est rapide et les concentrations maximales sont atteintes dans un délai de 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril s'élève à 1 heure.
Le périndopril est un promédicament. Une fraction de 27 % de la dose de périndopril administrée atteint la circulation sanguine sous la forme du métabolite actif, le périndoprilate. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 autres métabolites, tous inactifs. Les concentrations plasmatiques maximales du périndoprilate sont atteintes dans un délai de 3 à 4 heures.
Étant donné que l'ingestion d'aliments diminue la conversion en périndoprilate et donc sa biodisponibilité, le périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.
Une relation linéaire a été mise en évidence entre la dose de périndopril administrée et l'exposition plasmatique.

Distribution
Le volume de distribution est d'environ 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 % ; elle concerne principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais dépend de la concentration.

Élimination
Le périndoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, ce qui permet d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Population particulière
L'élimination du périndoprilate est réduite chez les patients âgés, ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale. Un ajustement posologique est souhaitable en cas d'insuffisance rénale, en fonction du degré d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine).
La clairance de dialyse du périndoprilate s'élève à 70 ml/min.
Le profil cinétique du périndopril est modifié chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié chez ces patients. 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 lésions réversibles ont été observées. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.
Les études sur la toxicité pour 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 IECA, en tant que 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 postnatale ont été observées. La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.
Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme menées chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Glycolate d'amidon sodique
Silice colloïdale hydrophobe
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé
Hypromellose 2910
Carbonate de calcium
Macrogol 3350
Triglycérides, à chaîne moyenne
Talc

Perindopril EG 2,5 mg :
Carmellose
Acide citrique

Perindopril EG 5 mg et 10 mg :
Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)
Oxyde de fer jaune (E172)
Bleu brillant FCF laque aluminique (E133)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Perindopril EG 2,5 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Perindopril EG 5 mg et 10 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Alu/PVC//Alu ou en PVC/PVDC blanc//Alu.

Conditionnements :
Perindopril EG 2,5 mg : 30 ou 90 comprimés pelliculés
Perindopril EG 5 mg : 15, 30 ou 90 comprimés pelliculés
Perindopril EG 10 mg : 30 ou 90 comprimés pelliculés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22

B-1020 Bruxelles

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

Perindopril EG 2,5 mg comprimés pelliculés: BE662346 - BE662347
Perindopril EG 5 mg comprimés pelliculés: BE662348 - BE662349
Perindopril EG 10 mg comprimés pelliculés: BE662350 - BE662351

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

Date de première autorisation: 12/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2024