ANSM - Mis à jour le : 22/12/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PERINDOPRIL SANDOZ 2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de périndopril erbumine, correspondant à 1,669 mg de périndopril.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, ronds et biconvexes portant la mention « 2 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque :

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Maladie coronaire stable :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé de prendre le périndopril erbumine une fois par jour le matin, avant le petit-déjeuner, avec suffisamment de liquide (par exemple de l'eau).

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

Hypertension

Le périndopril erbumine peut être utilisé en monothérapie ou en association avec des antihypertenseurs appartenant à d'autres classes (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 dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement stimulé (en particulier hypertension rénovasculaire, déplétion sodique et/ou hydrique, décompensation cardiaque ou hypertension sévère) peuvent présenter une diminution excessive de la pression artérielle après la prise de la dose initiale. Chez ces patients, il est donc recommandé d'utiliser

une dose initiale de 2 mg et il faut instaurer le traitement sous surveillance médicale.

La dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour au bout d'un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique est possible après l'instauration du traitement par le périndopril erbumine ; ce risque est accru en cas de traitement concomitant par des diurétiques. La prudence est donc recommandée car ces patients peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée.

Si possible, il faut arrêter le diurétique 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par le périndopril erbumine (voir rubrique 4.4).

Chez les hypertendus dont le traitement diurétique ne peut pas être arrêté, il faut utiliser initialement une dose de 2 mg de périndopril erbumine. Il faut surveiller la fonction rénale et la kaliémie. Il faut ensuite ajuster la posologie du périndopril erbumine en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, le traitement diurétique peut être réinstauré.

Chez les patients âgés, il faut prescrire initialement une dose de 2 mg, qui pourra ensuite être progressivement augmentée à 4 mg au bout d'un mois puis à 8 mg si nécessaire selon l'état de la fonction rénale (voir tableau plus bas).

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'instaurer le traitement par le périndopril erbumine sous surveillance médicale étroite, avec une dose initiale de 2 mg le matin, généralement en association avec un diurétique (autre qu'un diurétique d'épargne potassique) et/ou la digoxine et/ou un bêtabloquant. Cette dose peut être augmentée par paliers de 2 mg à des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à 4 mg une fois par jour si la tolérance est bonne.

Il faut ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient considéré.

En cas d'insuffisance cardiaque sévère et chez les autres patients considérés comme à haut risque (perturbation de la fonction rénale et tendance aux troubles électrolytiques, traitement concomitant par des diurétiques et/ou vasodilatateurs), il faut assurer une surveillance médicale étroite au début du traitement (voir rubrique 4.4).

Chez les patients exposés à un risque élevé d'hypotension symptomatique, par exemple en raison d'une déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, d'une hypovolémie ou d'un traitement diurétique puissant, il faut, dans la mesure du possible, corriger ces anomalies avant le traitement par le périndopril erbumine. Il faut étroitement surveiller la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie, aussi bien avant que pendant le traitement par le périndopril erbumine (voir rubrique 4.4).

Maladie coronaire stable

Instaurer le traitement par le périndopril erbumine à la dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenter à 8 mg une fois par jour, selon l'état de la fonction rénale et à condition que la dose de 4 mg soit bien tolérée.

Les patients âgés doivent recevoir 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 4 mg une fois par jour la semaine suivante. Par la suite, la dose peut être portée à 8 mg une fois par jour selon l'état de la fonction rénale (voir Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). Il ne faut augmenter la dose que si la dose précédente a été bien tolérée.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il faut fixer la posologie en fonction de la clairance de la créatinine, selon les modalités indiquées au Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	**Dose recommandée**
Cl_{CR} ? 60	4 mg par jour
30 Cl_{CR} 60	2 mg par jour

15 Cl_{CR} 30	2 mg un jour sur deux
Patients sous hémodialyse*, Cl_{CR} 15	2 mg le jour de la dialyse

*L'élimination du périndoprilate lors d'une dialyse est de 70 ml/min. Les patients sous hémodialyse doivent prendre la dose après la séance de dialyse.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active, à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'angiœdème lors d'un traitement précédent par un IEC (voir rubrique 4.4),
- angiœdème héréditaire ou idiopathique,
- l'association de PERINDOPRIL SANDOZ à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4),
- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestres de la grossesse (cf. 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

Maladie coronaire stable

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le périndopril, il faut soigneusement évaluer le rapport bénéfice/risque avant de poursuivre le traitement.

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une diminution excessive de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rare en cas d'hypertension non compliquée ; le risque d'hypotension est augmenté en cas d'hypovolémie induite par exemple par un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements et en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée. Le risque est accru chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère, attestée par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez les patients encourant un risque élevé d'hypotension symptomatique, il faut étroitement surveiller l'instauration du traitement et les ajustements de la dose (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes règles de prudence s'appliquent aux patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une réduction excessive de la pression artérielle pourrait aboutir à un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse d’une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui est généralement possible sans difficulté une fois que la pression artérielle a augmenté sous l'effet du remplissage vasculaire.

Chez certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive avec pression artérielle normale ou basse, le périndopril erbumine peut provoquer une diminution supplémentaire de la pression artérielle systémique. Cet effet, prévisible, ne justifie généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par le périndopril erbumine peut être nécessaire.

Sténose des valves aortiques et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme les autres IEC, le périndopril erbumine doit être administré avec prudence en cas de sténose de la valve mitrale et d'obstacle à l'éjection ventriculaire gauche, par exemple sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine 60 ml/min), il faut initialement adapter la dose de périndopril en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2) puis en fonction de la réponse au traitement. Chez ces patients, il faut systématiquement surveiller la kaliémie et la créatininémie (voir rubrique 4.8).

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par l'IEC peut provoquer une détérioration supplémentaire de la fonction rénale. Une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été signalée dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique on a constaté, sous traitement par un IEC, des augmentations de l'azotémie et de la créatininémie, généralement réversibles après l'arrêt du traitement. La probabilité de tels phénomènes est particulièrement élevée en cas d'insuffisance rénale préexistante. La présence concomitante d'une hypertension rénovasculaire augmente le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, il faut instaurer le traitement à faible dose, sous surveillance médicale étroite, et être prudent lors de l'augmentation ultérieure de la dose. Un traitement diurétique pouvant contribuer à ces anomalies, il faut arrêter le traitement diurétique et surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement par le périndopril erbumine.

Des augmentations de l'urée et de la créatinine sanguine, généralement mineures et transitoires, ont été observées chez certains hypertendus sans antécédents apparents de maladie vasculaire rénale, surtout en cas d'administration simultanée de périndopril erbumine et d'un diurétique. Ce

phénomène, plus fréquent en cas d'anomalies rénales préexistantes, peut exiger une réduction de la posologie et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du périndopril erbumine.

Patients sous hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité et traités en même temps par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'usage d'un autre type de membrane de dialyse ou d'un antihypertenseur appartenant à une classe différente.

Transplantation rénale

On n'a aucune expérience de l'utilisation du périndopril erbumine chez des patients ayant eu récemment une transplantation rénale.

Hypertension rénovasculaire

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

Hypersensibilité/angiœdème

Un angiœdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, les muqueuses, la langue, la glotte et/ou le larynx a été signalé, rarement, chez des patients traités par des IEC, y compris le périndopril erbumine (voir rubrique 4.8). Ce phénomène peut survenir à tout moment au cours du traitement. Dans ces cas, il faut immédiatement arrêter l'administration de périndopril erbumine et instaurer une surveillance adéquate qui sera poursuivie jusqu'à la disparition totale des symptômes. Un œdème limité au visage et aux lèvres disparaît généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager ces symptômes.

Un angiœdème affectant le larynx peut être mortel. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx exposant à un risque d'obstruction des voies aériennes, il faut rapidement instaurer un traitement d'urgence, qui peut comporter l'administration d'adrénaline et/ou des mesures visant à maintenir le dégagement des voies aériennes. Il faut étroitement surveiller le patient jusqu'à la disparition totale et définitive des symptômes.

Le risque d'angiœdème induit par un IEC peut être accru chez les patients qui ont des antécédents d'angiœdème non dû à un traitement par un IEC (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème. 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'IEC avec les inhibiteurs de la NEP (par ex. le racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angiœdème (par ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par inhibiteurs de la NEP (par ex. racécadotril), inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

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

abdominale chez un patient sous IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Dans de rares cas, des patients recevant des IEC au cours d'une aphérèse des LDL par adsorption sur sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes engageant le pronostic vital. Ces réactions peuvent être évitées par la suspension temporaire du traitement par l'IEC avant chaque séance d'aphérèse.

Réactions anaphylactiques pendant une désensibilisation

Des patients recevant un IEC au cours d'une désensibilisation (par exemple venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez les mêmes patients, ces réactions ont pu être évitées par la suspension temporaire du traitement par l'IEC, mais elles se sont reproduites après réexposition accidentelle.

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, l'administration d'un IEC a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et évoluant vers une hépatite nécrosante fulminante parfois mortelle. La physiopathologie de ce syndrome est inconnue. S'il apparaît un ictère ou une augmentation importante du taux des enzymes hépatiques sous traitement par un IEC, il faut arrêter le traitement et assurer une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/agranulocytose/thrombopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombopénie et anémie ont été signalés chez des patients recevant un IEC. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent pas d'autres facteurs de complication. Il faut utiliser le périndopril avec une extrême prudence chez les patients présentant une collagénose vasculaire, les patients recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide et s'il existe une association de ces facteurs de complication, en particulier en cas d'insuffisance rénale préexistante. Chez certains de ces patients, il est survenu des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, une surveillance périodique de la numération leucocytaire est recommandée et il faut demander aux patients de signaler tout signe d'infection (par exemple mal de gorge, fièvre).

Origine ethnique

Les cas d'angiœdème induits par un IEC sont plus fréquents chez les patients noirs que chez les autres patients. Comme pour les autres IEC, l'effet antihypertenseur du périndopril peut être plus faible chez les patients noirs que chez les patients d'autres origines ethniques, peut-être parce que la prévalence de l'hypertension à rénine basse est plus élevée chez ces sujets.

Toux

Une toux a été rapportée sous traitement par des IEC. Cette toux présente les caractéristiques suivantes : toux non productive, persistante et disparaissant après l'arrêt du traitement. Lors du diagnostic étiologique d'une toux, il faut envisager une toux induite par un IEC.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients soumis à une intervention chirurgicale majeure ou recevant des anesthésiques hypotenseurs, le périndopril erbumine peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Il faut donc interrompre le traitement la veille de l'opération. Une hypotension imputée à ce mécanisme peut être corrigée par un remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie

Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités par un IEC, dont le périndopril. Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d’aldostérone. Cet effet n’est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, âgés de plus de 70 ans, avec un diabète, des événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aigüe, acidose métabolique, un hypoaldostéronisme et/ou prenant

des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride), ou d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine, triméthoprime ou cotrimoxazole (aussi connu sous le nom de 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 entraîner des arythmies graves, parfois fatales. 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 et de la fonction rénale doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques

Chez les diabétiques traités par un hypoglycémiant oral ou par l'insuline, il faut étroitement surveiller l'équilibre glycémique pendant le premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

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

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAII) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Hyperaldostéronisme primaire

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

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les IEC, ARAII ou l'aliskiren

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

Médicaments entrainant une hyperkaliémie

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Aliskiren

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

Traitements par circulation extra-corporelle

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

Médicaments augmentant le risque d'angiœdème

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée car cela peut accroître le risque d'angiœdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Aliskiren

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

Traitement associant un IEC avec un ARA II

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (par ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

Estramustine

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

Diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques et substituts du sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure généralement comprise dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par le périndopril. Les diurétiques d'épargne potassique (par exemple spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts du sel contenant du potassium peuvent significativement augmenter la kaliémie (potentiellement mortelle, en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale : effets hyperkaliémiants cumulés). Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le

triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du périndopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque voir ci-dessous.

Lithium

Des augmentations réversibles des taux sériques de lithium et des manifestations de toxicité du lithium ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'un IEC. Il n'est pas recommandé d'associer du périndopril au lithium, mais si une telle association s'avère indispensable il faut étroitement surveiller la lithiémie (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux)

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Baclofène

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

Diurétiques non-épargneurs de potassium

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

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

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

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

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

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

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection 40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Ciclosporine

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

Héparine

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

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris acide acétylsalicylique à une dose ? 3 g/jour

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, les inhibiteurs COX-2 et les AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Médicaments augmentant le risque d'angiœdème

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angiœdèmes. L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), à cause de la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, peut entraîner un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'administration concomitante de ces produits peut accentuer l'effet hypotenseur du périndopril. L'utilisation concomitante de trinitrine ou d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut induire une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'administration simultanée d'un IEC et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut renforcer l'effet hypotenseur de l'IEC (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent atténuer les effets antihypertenseurs des IEC.

Or

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins

que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Le périndopril n’a pas d’influence directe sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier au début du traitement ou lors de l’association avec d’autres médicaments antihypertenseurs.

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

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du périndopril correspond à celui des autres IEC.

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

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l’utilisation post-AMM du périndopril et sont classés en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indeterminée

Affections hématologiques et du système lymphatiques		Eosinophilie*		Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombopénie, leucopénie/ neutropénie, agranulocytose ou pancytopénie. Une anémie hémolytique a été signalée chez des patients souffrant de déficit congénital en G6PDH, (voir rubrique 4.4).	
Troubles endocriniens			Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5), hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement* (voir rubrique 4.4), hyponatrémie*			
Affections psychiatriques		Troubles de l'humeur ou du sommeil, dépression			
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses, vertiges, paresthésies	Somnolence*, syncope*		Confusion	
Affections oculaires	Troubles visuels				
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes				
Affections cardiaques		Palpitations*, tachycardie*		Arythmie, angor et infarctus du myocarde, éventuellement dus à une hypotension excessive chez les patients exposés à un risque élevé (voir rubrique 4.4).	
Affections vasculaires	Hypotension et effets liés à l'hypotension	Vascularite*	Bouffée congestive	Accident vasculaire cérébral, éventuellement dus à une hypotension excessive chez les patients exposés à un risque élevé (voir rubrique 4.4).	Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée	Bronchospasme		Pneumonie à éosinophiles, rhinite	

Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, constipation	Sécheresse de la bouche		Pancréatite
Affections hépatobiliaires				Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit	Angiœdème du visage, des membres, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4), hyperhidrose, réactions de photosensibilité*, pemphigoïde*	Aggravation du psoriasis	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Arthralgie*, myalgie*		
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale	Anurie/oligurie, insuffisance rénale aiguë	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Douleur thoracique*, malaise*, œdème périphérique*, fièvre*		
Investigations		Urée sanguine augmentée*, créatinine sanguine augmentée*	Bilirubine sanguine augmentée, enzyme hépatique augmentée	
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention		Chute*		

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (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 angiœdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L’arrêt du traitement en raison d’une toux, d’une hypotension ou d’une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous périndopril que sous placebo, respectivement 6,0 % (n= 366) versus 2,1 % (n=129).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'Homme.

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

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Patients sous hémodialyse). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) non associés - Code ATC : C09AA04

Mécanisme d'action

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II (enzyme de conversion de l'angiotensine, ECA). L'enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (un vasoconstricteur) et induit également la dégradation de la bradykinine (un vasodilatateur) en un heptapeptide inactif.

L'inhibition de l'ECA aboutit à une réduction du taux plasmatique d'angiotensine II, entraînant une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, son inhibition aboutit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine circulants et locaux, ce qui active le système des prostaglandines. Ce mécanisme pourrait contribuer à l'effet hypotenseur des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (par exemple la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites n'inhibent pas l'activité de l'ECA *in vitro*.

Efficacité et sécurité clinique

Hypertension

Le périndopril est actif contre l'hypertension de tout degré de sévérité : légère, modérée et sévère ; il réduit la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances vasculaires périphériques, ce qui conduit à une diminution de la pression artérielle. En conséquence, le débit sanguin périphérique augmente, sans modification de la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente généralement tandis que le débit de filtration glomérulaire (DFG) reste habituellement inchangé.

L'effet antihypertenseur est maximal 4 à 6 heures après la prise d'une dose unique et persiste pendant au moins 24 heures : l'effet au moment de la concentration minimale représente environ 87-100 % de l'effet au moment du pic.

La diminution de la pression artérielle est rapide. Chez les répondeurs, une normalisation est obtenue en l'espace d'un mois et elle persiste sans développement d'une tachyphylaxie.

L'arrêt du traitement ne provoque pas d'augmentation « rebond » de la pression artérielle.

Le périndopril atténue l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il est établi que le périndopril a des propriétés vasodilatatrices chez l'homme. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le rapport média/lumière des petites artères.

L'adjonction d'un diurétique thiazidique provoque une synergie additive. Un traitement associant un IEC et un diurétique thiazidique réduit aussi le risque d'hypokaliémie lié au traitement diurétique.

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

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

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

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

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

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d’une augmentation du risque d’événements indésirables.

Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l’hyperkaliémie, l’hypotension et l’insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Insuffisance cardiaque

Le périndopril erbumine réduit le travail cardiaque en provoquant une diminution de la précharge et de la post-charge.

Les études menées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont démontré :

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

Dans les études comparatives, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée n'a induit aucune diminution significative de la pression artérielle, comparativement à un placebo.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable

L'étude EUROPA est un essai clinique multicentrique international, randomisé et contrôlé, mené en double insu comparativement à un placebo pendant 4 ans.

Cette étude a porté sur 12 218 patients âgés de plus de 18 ans, qui ont été affectés par randomisation à un groupe traité par 8 mg de périndopril (n=6 110) ou un groupe placebo (n=6 108).

Ces patients présentaient une coronaropathie sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Globalement, 90 % d'entre eux avaient des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'intervention de revascularisation coronaire. La plupart des patients ont reçu le produit à l'étude en plus d'un traitement classique comprenant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêtabloquants.

Le principal critère d'efficacité était un critère composite comprenant la mortalité d'origine cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde non-mortels et/ou les arrêts cardiaques réanimés avec succès. Le traitement par 8 mg de périndopril une fois par jour a induit une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (réduction de 20 % du risque relatif, IC à 95 % [9,4 ; 28,6] - p0,001).

Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, le périndopril a induit une réduction absolue de 2,2 % du critère principal, correspondant à une réduction relative du risque de 22,4 % (IC à 95 % [12,0 ; 31,6] - p0,001), comparativement au placebo.

Utilisation pédiatrique

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

Dans une étude clinique en ouvert, non comparative, 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans et ayant un débit de filtration glomérulaire > 30 mL/min/1,73 m² ont reçu du périndopril à la dose moyenne de 0,07 mg/kg.

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

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

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

Plus de 75 % des enfants avaient une pression artérielle systolique et diastolique inférieure au 95ème percentile lors de leur dernière évaluation.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le périndopril est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique atteint sa valeur maximale en l'espace d'une heure. La biodisponibilité est de 65 à 70 %.

Environ 20 % de la quantité totale de périndopril absorbée sont convertis en périndoprilate, le métabolite actif.

En sus du périndoprilate actif, il se forme 5 autres métabolites, tous inactifs.

La demi-vie plasmatique du périndopril est d'une heure. La concentration plasmatique maximale de périndoprilate est atteinte en l'espace de 3 à 4 heures.

Comme la prise d'aliments diminue la conversion du périndopril en périndoprilate et, donc, la biodisponibilité, il faut prendre le périndopril erbumine par voie orale en une prise quotidienne unique, le matin, avant le petit déjeuner.

Distribution

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

Elimination

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie de la fraction non liée est d'environ 3 à 5 heures. La dissociation du périndoprilate lié à l'enzyme de conversion de l'angiotensine conduit à une demi-vie d'élimination « efficace » de 25 heures, si bien que l'état d'équilibre est atteint en l'espace de 4 jours.

Aucune accumulation de périndopril n'est observée après administration répétée.

Population particulière

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez les patients âgés et en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Une adaptation posologique est souhaitable en cas d'insuffisance rénale, en fonction du degré de sévérité de celle-ci (clairance de la créatinine).

Une dialyse élimine le périndoprilate de la circulation avec une clairance de 70 ml/min.

Les paramètres pharmacocinétiques du périndopril sont modifiés en cas de cirrhose : la clairance hépatique de la molécule-mère est diminuée de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite, si bien qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité chronique menées par voie orale chez le rat et le singe, le rein est l'organe cible, avec des lésions réversibles.

Aucun effet mutagène n'a été observé dans les études menées *in vitro* ou *in vivo*.

Les études de toxicité sur la reproduction (menées chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Il est cependant établi que les IEC, en

tant que classe, exercent des effets indésirables aux derniers stades du développement fœtal. Chez les rongeurs et le lapin, ces effets aboutissent à une mort fœtale et à des anomalies congénitales : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

Les études de long terme menées chez le rat et la souris n'ont pas montré de carcinogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, polacriline potassique, dioxyde de silicone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (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 d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120 et 500 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANDOZ
49, avenue Georges Pompidou
92300 Levallois-Perret

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

- 34009 384 811 0 5 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 812 7 3 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 813 3 4 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 815 6 3 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

- 34009 384 816 2 4 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 817 9 2 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 818 5 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 819 1 4 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 821 6 4 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 822 2 5 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 823 9 3 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 824 5 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 825 1 5 : 112 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 384 826 8 3 : 120 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 572 561 8 0 : 500 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.