ANSM - Mis à jour le : 16/11/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PERINDOPRIL TEVA SANTE 8 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de périndopril tert-butylamine (sel), équivalant à 6,68 mg de périndopril.

Excipient à effet notoire : lactose

Chaque comprimé contient 137,33 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond, légèrement biconvexe, à bords biseautés, avec une barre de sécabilité sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle.

Maladie coronaire stable

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient (voir rubrique 4.4) et de la réponse tensionnelle

Hypertension artérielle

Le périndopril peut être utilisé seul 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 4 mg en une prise par jour le matin.

En cas de stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (en particulier en cas d'hypertension rénovasculaire, de déplétion sodée et/ou hydrique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère), une chute tensionnelle trop importante peut survenir à l'occasion de la première prise.

Chez ces patients, il est recommandé de débuter le traitement avec la dose de 2 mg/jour, sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 8 mg/jour en une prise après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients lors de l'instauration du traitement par périndopril, en particulier chez les patients traités simultanément par diurétiques.

La prudence est donc recommandée chez ces patients, car ils peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée.

Si possible, le traitement par diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par périndopril (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus, pour lesquels le diurétique ne peut pas être interrompu, la dose initiale de périndopril sera de 2 mg/jour, sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. La posologie sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétique sera réintroduit.

Le traitement des patients âgés doit être instauré à la dose de 2 mg ; cette dose pourra être augmentée progressivement à 4 mg au bout d'un mois de traitement puis jusqu'à 8 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (voir tableau ci-dessous)

Maladie coronaire stable

Le périndopril sera administré à la dose de 4 mg en une prise par jour pendant 2 semaines, puis augmenté à 8 mg par jour en une prise, suivant l'état de la fonction rénale et sous réserve que la dose de 4 mg soit bien tolérée.

Chez les patients âgés, le traitement doit être instauré à la dose de 2 mg en une prise par jour pendant 1 semaine, puis augmenté à 4 mg en une prise par jour la semaine suivante. La dose pourra ensuite être augmentée jusqu'à 8 mg en une prise par jour en fonction de l'état de la fonction rénale (voir tableau 1 : « Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente plus faible a été bien tolérée par le patient.

Populations particulières

Insuffisants rénaux :

Chez l'insuffisant rénal, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose recommandée
ClCr ? 60	4 mg/jour
30 ClCr 60	2 mg/jour
15 ClCr 30	2 mg un jour sur deux
Patient hémodialysé*, ClCr 15*	2 mg le jour de la dialyse

* La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 mL/min. Les patients sous hémodialyse doivent prendre la dose de périndopril après la séance de dialyse.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n’est nécessaire chez l’insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité du périndopril chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1, mais ne permettent pas d’établir une recommandation de posologie. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l’adolescent n'est pas recommandée.

Mode d’administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre la dose de périndopril en une prise par jour le matin avant le repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antécédent d'angio-œdème associé à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4) ;
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- L'association de PERINDOPRIL TEVA SANTE à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1) ;
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par PERINDOPRIL TEVA SANTE ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5) ;
- Traitement par circulation 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).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie coronaire stable

Si un épisode d’angor instable (majeur ou non) survient au cours du premier mois de traitement par le périndopril, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement déterminé avant de poursuivre éventuellement le traitement.

Hypotension

Les IEC induisent une diminution de la pression artérielle. Une hypotension symptomatique peut survenir dans de rares cas chez les patients présentant une hypertension sans complications, plus fréquemment chez les patients présentant une hypovolémie résultant d'un traitement diurétique, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, d'une diarrhée ou de vomissements ainsi qu'en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été également observée dans l'insuffisance cardiaque symptomatique avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle est plus probable chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque avancée, en rapport avec l'administration d'un diurétique de l'anse à dose élevée, une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez les patients exposés à un risque élevé d'hypotension symptomatique, il est recommandé de débuter le traitement et d'effectuer les adaptations de dose sous étroite surveillance médicale (voir rubriques 4.2 et 4.8). Une prudence similaire est justifiée en cas de cardiopathie ischémique ou d'affection vasculaire cérébrale, car une diminution excessive de la pression artérielle pourrait conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée sur le dos et, recevoir si nécessaire, une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

Chez certains patients présentant une insuffisance cardiaque congestive avec une pression artérielle normale ou basse, le périndopril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie, ou un arrêt du traitement par le périndopril peut être nécessaire.

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

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

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Sténose des valves aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme les autres IEC, le périndopril doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du débit ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (ClCr 60 mL/min), la posologie initiale de périndopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2), puis ajustée en fonction de la réponse au traitement. Chez ces patients, le suivi médical de routine comprend une surveillance périodique du potassium et de la créatinine (voir rubrique 4.8).

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension suivant l'instauration du traitement par IEC peut majorer l'altération 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 des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique, traités par IEC, des élévations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Le traitement doit alors être instauré à posologie faible, qui sera augmentée progressivement sous surveillance médicale attentive. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par le périndopril.

Chez certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale pré-existante apparente, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineures et transitoires, ont été observées, en particulier lorsque le périndopril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou du périndopril peuvent être nécessaires.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité et conjointement traités par un IEC. L'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou l'administration d'un antihypertenseur appartenant à une classe pharmacologique différente doit être envisagée chez ces patients.

Transplantation rénale

Il n'existe aucune expérience de l'administration du périndopril chez des patients ayant récemment reçu une transplantation rénale.

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans de rares cas chez des patients traités par un IEC, y compris par le périndopril (voir rubrique 4.8). Cet effet peut survenir à tout moment au cours du traitement. Dans ces cas, l'administration du périndopril doit être immédiatement arrêtée, et une surveillance adéquate doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème est limité à la face et aux lèvres, il disparaît habituellement sans traitement, néanmoins des antihistaminiques se sont avérés utiles dans le soulagement de ces troubles.

Un angio-œdème associé à un œdème du larynx peut être fatal. Si l'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx expose à un risque d'obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être instauré rapidement. Il peut s'agir de l'administration d'adrénaline et/ou de mesures destinées à maintenir le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous étroite surveillance médicale jusqu'à la disparition complète et prolongée des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux 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'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (par exemple, gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Réaction anaphylactoïde au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours d'une aphérèse des LDL utilisant du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Réaction anaphylactoïde au cours d'une désensibilisation

Les patients traités par un IEC au cours d'une désensibilisation (par exemple : venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont pu être évitées par l'interruption transitoire du traitement par IEC, mais elles ont réapparu lors de la reprise accidentelle du traitement.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par un ictère cholestatique et évoluant vers une hépatite nécrosante fulminante et, parfois, le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'un ictère ou d'une élévation importante des enzymes hépatiques, l'administration de l'IEC doit être arrêtée et le patient doit être maintenu sous surveillance médicale adéquate (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/agranulocytose/thrombopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombopénie et anémie ont été rapportés chez des patients recevant un IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. Le périndopril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose vasculaire, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procaïnamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des leucocytes est recommandée et il convient d'informer le patient de signaler tout signe d'infection (par exemple : mal de gorge, fièvre).

Race

Un taux plus élevé d'angio-œdème a été observé chez les patients de race noire traités par IEC par rapport aux autres patients.

Comme avec les autres IEC, l'effet antihypertenseur du périndopril peut être moins marqué chez les patients de race noire que chez les autres populations de patients, à cause d'une prévalence accrue des états de faible activité rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

La survenue de toux a été rapportée lors de l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par son aspect non productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Au cours d'interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, le périndopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être corrigée par expansion volémique.

Hyperkaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex. : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium, ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex. : héparine, triméthoprime, cotrimoxazole également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole), et en particulier antagonistes de l'aldostérone ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts du sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie.

L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et avec une surveillance régulière de la kaliémie (voir rubrique 4.5).

Diabète

Chez le patient diabétique traité par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du périndopril avec le lithium est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Agents épargneurs de potassium, suppléments potassiques et substituts du sel contenant du potassium

L’association du périndopril à des agents épargneurs de potassium, des suppléments potassiques et des substituts du sel contenant du potassium n’est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement continu 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

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, le triméthoprime, le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole). L’association de ces médicaments augmente le risque d’hyperkaliémie

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Aliskiren

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

Traitements par circulation extra-corporelle

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

Association sacubitril/valsartan

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Aliskiren

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la 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 (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 (angio-œdème).

Racécadotril

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguë).

Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Les patients traités de façon concomitante par cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtérène, amiloride), suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie (potentiellement mortelle) peut survenir chez certains patients traités par périndopril en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés). Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts du sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de 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 indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

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

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif de la lithémie devra être réalisé (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 le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

Dans *l'hypertension artérielle*, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou 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 si possible 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 créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine ? 3 g/jour

Lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'administration concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients atteints de troubles préexistants la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il est recommandé de surveiller la fonction rénale dès le début du traitement par l'association, et périodiquement par la suite.

Associations à prendre en compte

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'administration concomitante de ces produits peut majorer l'effet hypotenseur du périndopril. L'association avec la trinitrine, avec d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

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

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

L'administration conjointe de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accroître l'effet hypotenseur des IEC (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Ces produits peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Sels d'or

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

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.

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 continu 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, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à 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 voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés pour détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l’absence d’information disponible sur l'utilisation de PERINDOPRIL TEVA SANTE au cours de l'allaitement, PERINDOPRIL TEVA SANTE 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 eu d’effet mis en évidence sur la fonction de reproduction ou la fertilité.

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

PERINDOPRIL TEVA 8 mg, comprimé 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 faible pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

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

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

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

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

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques et/ou après la commercialisation avec le périndopril et sont classés dans l’ordre de fréquence suivant :

- 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).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*
	Agranulocytose ou pancytopénie	Très rare
	Diminution de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite	Très rare
	Leucopénie/neutropénie	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6-PDH (voir rubrique 4.4).	Très rare
	Thrombopénie	Très 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*
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare
Affections psychiatriques	Troubles de l'humeur	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Etourdissement	Fréquent
	Céphalées	Fréquent
	Paresthésies	Fréquent
	Vertige	Fréquent
	Somnolence	Peu fréquent*
	Syncope	Peu fréquent*
	Confusion	Très rare
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent

Classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*
	Tachycardie	Peu fréquent*
	Angor (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Arythmie	Très rare
	Infarctus du myocarde, pouvant être secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4).	Très rare
Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à cette hypotension)	Fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*
	Accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4).	Très rare
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée
	Bouffée congestive	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophilique	Très rare
	Rhinite	Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4).	Très rare

Classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Eruption cutanée	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Angio-œdème de la face, 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*
	Pemphigoïde	Peu fréquent*
	Hyperhidrose	Peu fréquent
	Aggravation du psoriasis	Rare
	Erythème polymorphe	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent*
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aigüe	Rare
	Anurie/oligurie	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	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*
	Augmentation de la créatinine plasmatique	Peu fréquent*
	Elévation de la bilirubinémie	Rare
	Élévation des enzymes hépatiques	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	Peu fréquent*

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

Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportés avec d'autres IEC. Le SIADH peut être considéré comme une complication très rare mais cependant possible d'un traitement par IEC, dont le périndopril.

Essais cliniques

Seuls les événements indésirables graves ont été enregistrés au cours de la phase randomisée de l'étude EUROPA. Quelques patients ont présenté des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 du groupe périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 du groupe placebo. Dans le groupe périndopril, une hypotension est survenue chez 6 patients, un angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre manifestation d'intolérance ont été plus nombreux dans le groupe périndopril que dans le groupe placebo (respectivement 6,0 % [n = 366] et 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

Symptômes

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'Homme. Les symptômes liés au surdosage en IEC peuvent comporter : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Prise en charge

Le traitement recommandé consiste en une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée avec les jambes surélevées. Si nécessaire, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV pourra être envisagée. Le périndopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

La pause de pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué continuellement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), seuls, 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 vasoconstrictrice et induit également la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA résulte en une réduction de la concentration plasmatique en angiotensine II, ce qui aboutit à une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une atténuation de la sécrétion d'aldostérone. L'ECA inactive la bradykinine, et son inhibition accroît donc l'activité des systèmes kallikréine-kinine circulants et locaux (et active ainsi le système des prostaglandines). Ce mécanisme pourrait contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains des effets indésirables de ces produits (toux par exemple).

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*.

Effets pharmacodynamiques

Hypertension

Le périndopril est actif dans les hypertensions de tout grade (légère, modérée, sévère) ; une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus dorsal comme en position debout (orthostatisme) est observée.

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

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, tandis que le débit de filtration glomérulaire (DFG) demeure habituellement inchangé.

L'activité anti-hypertensive est maximale de 4 à 6 heures après une dose unique et persiste pendant au moins 24 heures ; la concentration résiduelle (C_{min}) est égale à environ 87 à 100 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}).

La diminution de la pression artérielle est rapide ; la normalisation est obtenue en un mois chez les patients répondeurs et persiste sans effet d'échappement.

L'arrêt du traitement ne conduit pas à un effet « rebond ».

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les propriétés vasodilatatrices du périndopril ont été confirmées chez l'homme. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le rapport média/lumière des petites artères.

L'association du périndopril à un diurétique thiazidique exerce une synergie additive anti-hypertensive. Cette association réduit le risque d'hypokaliémie lié au traitement diurétique.

Efficacité et sécurité clinique

Patients atteints d'une maladie coronaire stable

L'étude EUROPA était un essai multicentrique international en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo d'une durée de quatre ans.

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

Ces patients présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients 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 association à un traitement conventionnel, incluant des anti-agrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants. Le critère principal d'efficacité était composite et portait

sur la mortalité d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et/ou les arrêts cardiaques avec réanimation réussie. Le traitement par 8 mg de périndopril une fois par jour a résulté en une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (réduction du risque relatif de 20 %, IC à 95 % [9,4 ; 28,6] – p 0,001).

Comparativement au placebo, le périndopril a entraîné une réduction absolue de 2,2 % du critère principal correspondant à une réduction du risque relatif de 22,4 % (IC à 95 % [12,0 ; 31,6] – p 0,001) chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du périndopril chez les enfants et les 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 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 antihypertenseur.

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

La sécurité était conforme au profil de sécurité connu du périndopril.

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

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

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

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

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

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

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 ARA II chez des patients diabétiques de type 2 présentant une

insuffisance rénale chronique et/ou des troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et la concentration plasmatique atteint sa valeur maximale en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Biotransformation

Le périndopril est une prodrogue ; 27 % de la dose de périndopril administrée atteignent la circulation systémique sous forme de métabolite actif, le périndoprilate.

Cinq métabolites inactifs supplémentaires du périndopril sont également formés en plus du périndoprilate actif. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la conversion du périndopril en périndoprilate, et donc la biodisponibilité, le périndopril doit être administré par voie orale en une prise quotidienne unique avant le petit-déjeuner.

Distribution

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

Élimination

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction non liée est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire a été établie entre la dose de périndopril et les concentrations plasmatiques.

Sujets âgés

Le périndoprilate est éliminé plus lentement chez le sujet âgé, ainsi que chez l'insuffisant cardiaque ou rénal.

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

Une cirrhose modifie les paramètres pharmacocinétique du périndopril : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. La quantité de périndoprilate formé ne varie cependant pas et aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité chronique par voie orale chez le rat et le singe, le rein a été l'organe cible et des lésions rénales réversibles ont été observées.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études de la toxicité sur la reproduction (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 ont résulté en une mort fœtale et en des anomalies congénitales (lésions rénales) ainsi qu'en un accroissement de la mortalité périnatale et postnatale.

Aucun potentiel cancérogène n'a été observé lors des études à long terme chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), bicarbonate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E470b).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 388 683 7 1 : 7 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 684 3 2 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 686 6 1 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 687 2 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 688 9 0 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 689 5 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 690 3 3 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 388 701 8 3 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/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.