

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE**

Comprimés de perindopril arginine

à 2,5, à 5 et à 10 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation : Mars 01, 2018

N° de contrôle de la présentation : 212370

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
CONSERVATION ET STABILITÉ	35
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ÉTUDES CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	50
TOXICOLOGIE	51
RÉFÉRENCES	61
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	62

Pr **MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE**

Comprimés de perindopril arginine

à 2,5, à 5 et à 10 mg

L'innocuité et l'efficacité du perindopril avaient déjà été établies lors de l'autorisation de commercialisation de Coversyl® (perindopril erbumine). Ainsi, certaines références dans le présent document concernent le perindopril erbumine.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2,5, à 5 et à 10 mg	AD&C bleu n°1 (5 mg et 10 mg), oxyde de fer jaune (5 mg et 10 mg), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, alcool polyvinylique, povidone, laque d'aluminium jaune de quinoléine (5 mg et 10 mg), silice, glycolate d'amidon sodique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE (perindopril arginine) est indiqué pour :

- Hypertension
 - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques de type thiazidique.
 - L'innocuité et l'efficacité du perindopril arginine dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.
 - L'innocuité et l'efficacité du perindopril arginine administré simultanément à des agents antihypertenseurs autres que l'amlodipine et les diurétiques de type thiazidique n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque congestive
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement en association avec les diurétiques, et lorsqu'approprié, un glycoside digitalique. Le traitement doit être débuté sous stricte surveillance médicale. L'innocuité et

l'efficacité de perindopril arginine n'ont pas été démontrées chez les patients de catégorie IV selon la classification du *New York Heart Institute (NYHA)*.

- Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable
 - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable.

Il a été démontré que le perindopril erbumine réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée et de maladie coronarienne stable, ou chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et une maladie coronarienne stable, y compris les patients ayant subi une revascularisation antérieure, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Gériatrie (>65 ans) :

Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences significatives entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du perindopril arginine chez l'enfant n'ont pas été établies. L'administration du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE (perindopril arginine) est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la formulation. Pour obtenir une liste complète (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT)
- Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème héréditaire/idiopathique ou d'angio-œdème lié à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes)
- Les femmes qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).
- Les patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car MYLAN-PERINDOPRIL

ARGININE contient du lactose (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance).

- En association avec sacubitril / valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème.
- Les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave débit de filtration glomérulaire ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril arginine, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) et Rénal, ainsi que la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).
- Les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leurs anget des surfaces à charge négative (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
- Les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus. Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit être interrompu le plus tôt possible.

Généralités

Conduite d'un véhicule ou exécution de tâches dangereuses

Le perindopril pourrait avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Si les patients présentent des étourdissements, des céphalées, de la fatigue, de la lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut-être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement par MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE.

Angio-œdème cervico-facial :

La formation d'un angio-œdème mettant la vie en danger a été signalée lors de l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA. L'incidence de cet effet indésirable se situe, approximativement, autour de 0,1 à 0,2 %. L'étiologie ne serait pas immunogène et pourrait être liée à une intensification de l'activité de la bradykinine. Généralement, il s'agit d'un œdème qui ne prend pas le godet et qui touche la muqueuse cutanée et le tissu sous-cutané.

Des cas d'angio-œdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le perindopril erbumine. L'angio-œdème, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE et traiter

le patient de façon adéquate, conformément aux soins médicaux reconnus, en assurant une surveillance étroite jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'angio-œdème peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies aériennes; il faut rapidement instaurer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1 : 1000 et d'oxygène) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Le traitement de l'angio-œdème progressif doit être offensif. Si le traitement médicamenteux ne donne pas rapidement les résultats escomptés, il faut utiliser des méthodes mécaniques pour assurer la perméabilité des voies aériennes avant qu'un œdème massif complique l'intubation orale ou nasale.

Un phénomène de rebond demeure possible chez les patients qui répondent au traitement médicamenteux, d'où la nécessité d'assurer une surveillance attentive.

L'angio-œdème associé à l'emploi des inhibiteurs de l'ECA peut survenir des semaines, voire des mois après la mise en route du traitement.

Les patients peuvent faire de multiples épisodes d'angio-œdème séparés par de longs intervalles sans symptômes.

L'angio-œdème peut s'accompagner ou non d'urticaire.

On a observé que l'incidence d'angio-œdème associé aux inhibiteurs de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.

On a rapporté que le passage à un autre inhibiteur de l'ECA pourrait entraîner un retour de l'angio-œdème. Compte tenu de la gravité potentielle de cet événement rare, on ne doit pas administrer d'autres inhibiteurs de l'ECA aux patients qui ont des antécédents d'angio-œdème (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans lien avec un traitement par les inhibiteurs de l'ECA, l'administration d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'apparition d'angio-œdème (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex.: sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex. : sitagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème. La prudence est de mise lors de l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (s'accompagnant ou non de nausées et de vomissements). Certains d'entre eux n'avaient pas d'antécédents d'angio-œdème du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales. Le diagnostic d'angio-œdème a été posé au moyen de techniques comme la tomodensitométrie ou l'échographie de la région abdominale ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparus après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA ayant des douleurs à l'abdomen.

Cardiovasculaire

Maladie coronarienne stable

Si un épisode d'angine de poitrine instable (majeur ou non) se produit au cours du premier mois de traitement avec le perindopril, une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque du traitement doit être réalisée avant de le poursuivre.

Hypotension

L'administration de perindopril erbumine peut causer une hypotension symptomatique. Lors des études américaines contrôlées par placebo, le perindopril erbumine a été associé à une hypotension chez 0,3 % des patients souffrant d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,8 % de patients additionnels. Elle est plus probable après la première ou la deuxième dose, ou après l'augmentation de la dose, et chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou chez les patients avec une fonction rénale altérée. La déplétion volumique et/ou en sel doit être corrigée avant de débiter le traitement par le perindopril arginine (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive sévère, associée ou non à de l'insuffisance rénale, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, de l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez tous les patients à haut risque, il est recommandé d'initier le traitement par le perindopril arginine à une dose de 2,5 mg.

Étant donné la possibilité d'une chute de la pression artérielle chez ces patients, le traitement par perindopril arginine doit être instauré sous très stricte surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie attentivement durant les deux premières semaines de traitement et reprise à chaque augmentation de la dose de perindopril arginine et/ou du diurétique.

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant le perindopril erbumine à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de perindopril arginine n'a pas été associée à une baisse

significative de la pression artérielle par rapport au placebo (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique).

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être repris sans difficulté une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Toutefois, une diminution des doses de perindopril arginine et/ou du diurétique administré en association doit être envisagée.

Sténose aortique/ Hypertrophie cardiomyopathique :

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, le perindopril arginine doit être administré avec prudence aux patients souffrant de sténose de la valve mitrale et présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une hypertrophie cardiomyopathique. Certaines données théoriques laissent supposer que des patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement par vasodilatateurs, incluant les inhibiteurs de l'ECA, car ces produits ne produisent pas une diminution aussi importante de la postcharge. Les vasodilatateurs ont tendance à faire baisser la pression diastolique et donc, la pression coronarienne, sans entraîner la réduction concomitante de la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le perindopril arginine, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi de perindopril arginine en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril arginine, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients puisque l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du SRA. L'administration de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE n'est donc pas recommandée chez les patients.

Hématologique

Neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/anémie

Plusieurs cas de neutropénie/d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Le perindopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie du collagène avec atteinte vasculaire telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux traités avec plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseur, allopurinol ou procaïnamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de risque, et spécialement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire). Les patients doivent être avisés de signaler tout signe d'infection.

Hépatique

Insuffisance hépatique :

Dans de rares cas, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome demeure inexpliqué. Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA chez qui un ictère ou une forte élévation du taux d'enzymes hépatiques est observé doivent cesser le traitement par des inhibiteurs de l'ECA et recevoir le suivi médical approprié.

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse (patients hémodialysés) :

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (Ex.: celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités parallèlement par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Pour ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur est à envisager.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL :

Rarement, des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur pronostic vital en jeu lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par l'absorption de sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation :

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital des patients lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être

évitées en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lors de la réintroduction par inadvertance du médicament.

Réactions nitritoïdes – Or :

De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités par injection d'or (aurothiomalate de sodium) et ayant reçu de façon concomitante un inhibiteur de l'ECA comprenant le perindopril arginine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie avec des agents hypotenseurs, le perindopril arginine bloque la formation de l'angiotensine II qui sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension attribuable à ce mécanisme survient, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Rénal

Insuffisance rénale :

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des altérations de la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets prédisposés.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 mL/min), la posologie initiale de perindopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient, puis selon sa réponse au traitement. Une surveillance périodique des niveaux de potassium et de la créatinine sériques, devrait faire partie des examens de routine chez ces patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire).

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril arginine, ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG <60 mL/min/1,73 m²) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

Patients hypertendus et souffrant d'insuffisance cardiaque congestive :

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive grave dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, le traitement par inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril arginine, peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive, et rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension consécutive à l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'ECA peut aggraver l'insuffisance

rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été signalés chez ces patients.

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale :

Au cours d'essais cliniques, des élévations de la concentration d'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées chez 20 % des patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale. D'après l'expérience avec les inhibiteurs de l'ECA, ces élévations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez ces patients, la fonction rénale devrait être surveillée durant les premières semaines de traitement. Il faut éviter d'administrer des inhibiteurs de l'ECA aux patients ayant une sténose de l'artère rénale ou chez qui une sténose de l'artère rénale est soupçonnée. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA à un patient ayant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale expose ce patient à un risque d'insuffisance rénale aiguë. L'inhibition de l'ECA peut également entraîner une diminution de la fonction rénale chez les patients ayant une sténose de l'artère qui achemine le sang vers un rein transplanté. On pense que la sténose de l'artère rénale fait baisser la pression dans l'artériole glomérulaire afférente; la pression hydrostatique transglomérulaire se trouve dès lors maintenue par la constriction de l'artériole efférente induite par l'angiotensine II. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA provoque le relâchement de l'artériole efférente et une forte réduction de la filtration glomérulaire, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale. L'obstruction thrombotique d'une artère rénale sténosée peut être accélérée par la prise d'un inhibiteur de l'ECA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire).

Des élévations de la concentration d'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, généralement mineures et passagères, ont été observées chez certains patients hypertendus ne présentant aucun signe clinique de pathologie vasculaire rénale préexistante. Ces élévations sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui reçoivent concomitamment un diurétique et chez ceux atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la dose de perindopril arginine, du diurétique, ou des deux produits peut être nécessaire. Dans certains cas, l'arrêt de l'un ou des deux médicaments peut être nécessaire. L'évaluation des patients hypertendus doit toujours inclure un examen approprié de la fonction rénale (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Si une détérioration de la fonction rénale s'est produite suite à l'administration d'un inhibiteur de l'ECA, il est probable que l'administration d'un agent de la même classe précipite aussi cet effet. Chez ces patients, l'usage d'un agent antihypertenseur appartenant à une classe différente est préférable. Les patients présentant une pathologie artérielle rénale unilatérale posent un problème particulier, car la détérioration de la fonction rénale peut ne pas être décelée avec la mesure de l'urée sanguine et de la créatinine sérique.

Protéinurie :

Certains inhibiteurs de l'ECA sont associés à une protéinurie (au plus 0,7 % des patients; < 1 gramme par 24 heures) et/ou à une détérioration de la fonction rénale chez les patients présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge avancé, maladie rénale préexistante, traitement concomitant avec un diurétique d'épargne potassique ou administration d'autres diurétiques à de fortes doses, réserve cardiaque limitée, ou traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Le perindoprilate, la forme active du perindopril, est dialysable avec une clairance de 70 mL/min (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium :

Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus comparé à 1,4 % dans le groupe placebo (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées et un retour à la normale a eu lieu malgré la poursuite du traitement. Dans les études contrôlées, aucun patient n'a interrompu le traitement pour cause d'hyperkaliémie.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, l'éplérénone, le triamtèrene ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant des sels de potassium ou de tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (p. ex., l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine). Ces agents doivent être utilisés avec prudence avec perindopril arginine sinon évités (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut provoquer une augmentation significative de la kaliémie.

L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Chez certains patients, une hyponatrémie peut accompagner l'hyperkaliémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire). Si l'utilisation concomitante des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium et de l'urée sérique est recommandé.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS). Le traitement par des diurétiques peut contribuer à ce risque. Une détérioration de la fonction rénale peut survenir à la suite de changements mineurs du taux sérique de créatinine, même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Respiratoire**Toux :**

Une toux sèche, persistante, ne disparaissant habituellement qu'après l'interruption du traitement ou la diminution de la dose de perindopril erbumine a été rapportée. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

La toux est souvent aggravée en position couchée ou la nuit. Elle a été plus fréquemment signalée chez les femmes (qui représentent deux tiers des cas rapportés). La réactivité bronchique peut se trouver exacerbée chez les patients qui toussent. La fréquence plus élevée de cet effet secondaire observée chez les non-fumeurs pourrait être attribuable à une plus grande tolérance à la toux chez les fumeurs.

La toux est très probablement causée par la stimulation du réflexe tussigène pulmonaire par les kinines (bradykinine) et/ou les prostaglandines qui s'accumulent du fait de l'inhibition de l'ECA. Dès que la toux devient intolérable, on peut tenter de faire passer le patient à un autre inhibiteur de l'ECA; la réaction peut à nouveau se manifester, mais ce n'est pas systématique. Dans les cas sévères, il peut être nécessaire de passer à une autre classe de médicaments.

Sensibilité/ résistance

Les patients qui présentent des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE car il contient du lactose.

Peau

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions maculopapulaires prurigineuses et parfois, une photosensibilité, ont été signalées avec un autre inhibiteur de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois graves (éruptions lichenoïdes, psoriasis, pemphigus comme les éruptions cutanées, la rosacée, le syndrome de Stevens-Johnson, etc.) se sont manifestées.

Les patients ayant manifesté une réaction cutanée à un inhibiteur de l'ECA ne présenteront pas nécessairement de réaction lorsqu'ils passent à un autre médicament de la même classe, bien que certains rapports fassent état d'une réactivité croisée.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner des lésions morbides voire mortelles chez le fœtus et le nouveau-né. Dès que la grossesse est constatée, le traitement par le perindopril arginine doit être interrompu le plus tôt possible (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, car elle a été associée à des atteintes fœtales et néonatales, à savoir l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort.

L'oligohydramnios, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale chez le fœtus a également été rapporté, associé à des contractures des membres du fœtus, à une déformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

Une prématurité, une persistance du canal artériel, et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, ont été également rapportées suite à l'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une stricte surveillance pour déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possible. En cas

d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la pression artérielle et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguino-transfusion ou une dialyse pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser la fonction rénale insuffisante. Cependant, le peu d'expérience disponible sur ces procédures n'a pas révélé d'avantages cliniques significatifs.

L'hémodialyse peut être utilisée pour assurer l'élimination du perindoprilate, la forme active du perindopril (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et métabolisme, Populations et affections particulières - Insuffisance rénale).

Données chez les animaux : Voir Partie II - Renseignements scientifiques – TOXICOLOGIE, Études de tératogénicité.

Femmes qui allaitent :

La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du perindopril arginine chez l'enfant n'ont pas été établies. L'administration du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

Gériatrie (>65 ans) :

Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

L'insuffisance rénale est fréquente chez les personnes âgées. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on prescrit du perindopril arginine à des patients âgés. La dose initiale de perindopril arginine, lorsqu'il est administré à des personnes âgées, doit toujours être de 2,5 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance au début du traitement (voir la section POSOLOGIE ET MODE ADMINISTRATION).

Dans une étude menée auprès de 91 patients âgés dont l'âge moyen était de 71,9 ans, le taux de potassium sérique a augmenté de 6 % au cours du premier mois de traitement pour se stabiliser par la suite. Aucune variation de l'urée sanguine, de la créatinine ou de la clairance de la créatinine n'a été observée dans ce groupe.

Une prudence particulière s'impose à l'égard des patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'inhibiteur de l'ECA.

Patients avec une insuffisance hépatique :

Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues au cours du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, les modifications ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été observée au cours du traitement par le perindopril erbumine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si un patient recevant du perindopril arginine présente un symptôme inexplicé, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, il est recommandé de réaliser un bilan complet de la fonction hépatique et tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par le perindopril arginine doit être envisagé.

Le perindopril arginine doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'administration du médicament et une surveillance étroite de la réponse au traitement et des effets métaboliques doit être effectuée.

Surveillance et essais de laboratoire

Suivi hématologique

Il est recommandé de procéder périodiquement à une numération des globules blancs chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de ces facteurs de complication, particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Suivi de la fonction rénale

Une surveillance périodique des taux de potassium et de la créatinine doit faire partie des examens médicaux de routine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min), particulièrement chez les patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale. Chez ces derniers, la fonction rénale doit être surveillée durant les premières semaines de traitement.

Surveillance des électrolytes

Si l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium, de médicaments associés à une augmentation du potassium sérique ou d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium sérique et de l'urée est recommandé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent observés avec le perindopril sont la toux, les étourdissements, les maux de tête, l'asthénie et les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie).

Les effets indésirables les plus graves sont les réactions d'hypersensibilité (angio-œdème), le dysfonctionnement rénal (chez les patients à risque élevé), la pancréatite et les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopénie).

Les événements indésirables graves le plus souvent mis en évidence lors de l'évaluation de l'innocuité à long terme réalisée auprès de patients souffrant d'insuffisance cardiaque étaient l'angine de poitrine et l'hypotension orthostatique.

Les effets indésirables les plus graves signalés après la commercialisation du produit étaient la pancréatite et les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopénie).

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

- **Hypertension**

Le perindopril erbumine a fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité auprès d'environ 3 400 patients hypertendus (1 216 patients admis à des essais cliniques contrôlés incluant 181 patients âgés). L'innocuité à long terme de perindopril erbumine a été évaluée auprès d'environ 1 000 patients traités pendant au moins 1 an.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus graves survenus chez les patients hypertendus traités avec perindopril ont été l'œdème angioneurotique et l'insuffisance rénale.

Au cours d'une étude européenne en ouvert portant sur 47 000 patients présentant une hypertension essentielle, suivis dans le cadre de la pratique médicale quotidienne, et traités pendant 1 an par le perindopril erbumine avec ou sans autres médicaments, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été la toux (9,7 %), les symptômes digestifs (2,0 %), la fatigue (1,8 %), les maux de tête (1,4 %) et les étourdissements (1,4 %). Dans cette étude, au total 5,1 % des patients ont dû interrompre le traitement pour cause d'événements indésirables et 3,2 % d'entre eux à cause de la toux.

Dans le cadre d'essais contrôlés *versus* placebo menés aux États-Unis, 1 012 patients ont reçu soit le perindopril en monothérapie (n = 630), le perindopril/HCT (n = 159) ou un placebo (n = 230). Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients sous perindopril en monothérapie ou sous placebo.

Tableau 1 :	Effets indésirables non attribués au traitement, et ceux qui seraient éventuellement ou probablement reliés au traitement, signalés par ≥ 1 % des patients traités pour de l'hypertension dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis			
	Effets indésirables non attribués au traitement		Effets indésirables éventuellement ou probablement reliés au traitement	
	Perindopril n = 630	Placebo n = 223	Perindopril n = 630	Placebo n = 223
Maux de tête	26,0	29,6	9,4	10,8
Toux	13,0	4,5	6,2	1,8
Asthénie	8,7	9,9	5,4	4,0
Étourdissements	8,6	8,5	4,9	5,8
Infection des voies respiratoires supérieures	7,9	8,5	0,0	0,9
Diarrhée	4,6	4,0	1,8	0,5
Œdème	4,3	4,9	0,6	0,9
Troubles du sommeil	2,5	2,7	1,6	0,9
Système nerveux	1,4	1,4	1,1	0,9
Dépression	1,9	1,4	1,1	0,5
Protéinurie	1,8	0,5	1,1	0,5
Éruption cutanée	2,5	4,9	1,0	1,8

L'incidence de l'arrêt prématuré du traitement suite à un effet indésirable observé dans les essais cliniques contrôlés versus placebo menés aux États-Unis a été de 6,5 % chez les patients traités par le perindopril et de 6,7 % chez ceux ayant reçu le placebo. Les causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré du traitement ont été la toux, les maux de tête, l'asthénie et les étourdissements; la toux a été la cause du retrait de l'étude chez 1,3 % et 0,4 % des patients traités par le perindopril et le placebo, respectivement. Même si les étourdissements n'ont pas été signalés plus souvent dans le groupe traité par le perindopril (8,2 %) que dans celui ayant reçu le placebo (8,5 %), leur fréquence était incontestablement proportionnelle à la dose administrée, ce qui indique une relation de cause à effet avec le perindopril.

Les autres effets indésirables signalés (par au moins 1 % des patients), sans tenir compte du lien de causalité, comprennent les maux de dos (6,8 %), la rhinite, la sinusite (5,2 % dans chaque cas), la douleur dans les membres inférieurs (5,1 %), la pharyngite (3,7 %), l'infection virale (3,3 %), l'infection des voies urinaires (3,2 %), la douleur aux membres supérieurs (2,9 %), les nausées (2,7 %), les douleurs abdominales (2,5 %), les blessures accidentelles, l'hypertonie, la paresthésie (2,4 % dans chaque cas), la douleur thoracique non spécifique, les anomalies à l'ECG (2,2 % dans chaque cas), la dyspepsie (2,1 %), les vomissements (1,9 %), la fièvre, l'allergie saisonnière (1,8 % dans chaque cas), l'élévation du taux d'ALAT (1,6 %), la myalgie généralisée, les douleurs cervicales, les acouphènes (1,4 % dans chaque cas), les douleurs articulaires, la somnolence (1,1 % dans chaque cas), les flatulences, l'arthrite, les palpitations (1,0 % dans chaque cas).

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral peuvent être associés à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire).

Arrêt du traitement

Au total, 56 des 1 275 patients étudiés (4,4 %) ont cessé le traitement à cause des effets indésirables. Dans une étude précise portant sur 632 patients, 36 patients (5,7 %) ont mis fin à leur participation en raison des effets indésirables. Un lien plausible ou probable avec le traitement par le perindopril erbumine a été mis en évidence dans 19 cas (3 %).

Les effets indésirables ayant le plus souvent conduit à l'arrêt prématuré du traitement ont été la toux (0,5 %), les maux de tête (0,5 %), les étourdissements (0,5 %) et l'asthénie (0,4 %).

- Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'essais cliniques dans l'indication d'insuffisance cardiaque, 167 patients ont été traités avec le perindopril dans le cadre d'essais de 3 mois contrôlés versus placebo et l'innocuité à long terme a été évaluée chez 513 patients traités pendant au moins 6 mois, dont 352 patients suivis pendant au moins 1 an. Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des 167 patients traités avec le perindopril pendant la phase en double aveugle de 3 mois, comparativement aux mêmes effets indésirables survenus chez les 170 patients ayant reçu le placebo. L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 5,4 % des 167 patients traités par le perindopril, comparativement à 4,7 % des 170 patients sous placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables reliés au médicament rapportés chez ≥ 1 % des patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive (%)

	Perindopril n = 167	Placebo n = 170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Troubles cutanés	4,2	2,4
Douleurs abdominales (voies digestives supérieures)/gastralgie	4,2	2,9
Nausées/vomissements	3,6	1,2
Maux de tête	3,0	2,4
Palpitations	2,4	1,8
Crampes musculaires	2,4	0,0
Toux	1,8	0,6
Douleurs thoraciques – cardiaques	1,8	0,0
Dyspnée	1,8	2,4
Diarrhée	1,8	1,8
Modification de l'humeur et troubles du sommeil	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Transpiration	1,2	0,6
Dysfonctionnement érectile	1,2	0,6

- Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

L'innocuité du perindopril a été évaluée dans le cadre de l'étude EUROPA. Il s'agissait d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant inclus 12 218 patients atteints de maladie coronarienne stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à une crise

cardiaque. Le taux global d'arrêt du traitement était d'environ 22,8 % (1 391/6 110 patients) et de 20,7 % (1 266/6 108 patients) dans les groupes perindopril et placebo, respectivement.

Les raisons les plus courantes d'arrêt du traitement, qui étaient plus fréquentes dans le groupe perindopril erbumine que dans le groupe placebo, étaient la toux (2,7 %), l'intolérance au traitement (2,4 %), l'hypotension (1,0 %) et l'insuffisance rénale (0,3 %).

Événements indésirables graves survenus durant l'étude EUROPA

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe perindopril (n = 375) et le groupe témoin (n = 420) au niveau du nombre de décès. Toutefois, 10 patients sont morts pendant la période de sélection en ouvert de l'étude. Sept de ces patients sont morts d'une cause cardiovasculaire, dont l'AVC. Au total, 795 patients (sur 12 230, soit 6,5 %) sont décédés pendant l'étude, et 464 sur 795 (58 %) sont morts d'une cause cardiovasculaire.

Durant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été rapportés. Peu de patients ont signalé des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients traités par le perindopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Dans le groupe perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, l'angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Plus de patients recevant le perindopril (6,0 %, n = 366) que le placebo (2,1 %, n = 129) ont abandonné leur traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'autres intolérances au perindopril.

En revanche, la cardioversion auriculaire a été observée nettement plus souvent dans le groupe traité avec le perindopril (0,5 %, n = 42) que dans le groupe témoin (0,3 %, n = 17).

Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques (<1 %)

Les événements indésirables, sans égard à la relation de cause à effet avec le médicament, survenus chez < 1,0 % des patients hypertendus et atteints d'insuffisance cardiaque traités par le perindopril erbumine dans les essais cliniques sont énumérés ci-dessous :

<i>Troubles du système sanguin et lymphatique :</i>	Anémie hémolytique, leucopénie dont la neutropénie, thrombocytopénie, ecchymose, hématome.
<i>Troubles cardiaques :</i>	Arythmie, extrasystole ventriculaire, trouble de la conduction, souffle cardiaque, palpitations, bradycardie, infarctus du myocarde.
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Douleurs auriculaires, acouphène.
<i>Troubles oculaires :</i>	Vision anormale, larmoiement, conjonctivite.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Constipation, sécheresse buccale, dysgueusie, flatulences, hématurie, hémorragie gastro-intestinale, stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie.

<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Douleurs thoraciques, pyrexie, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif, sensation de froid et de chaud, frisson.
<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Réaction anaphylactique, œdème angio-neurotique (tête, cou, visage, extrémités, lèvres, langue, glotte et/ou larynx).
<i>Infections et infestations :</i>	Herpès simplex, infection péritonéale (infarctus mésentérique, 1 patient), bronchite, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, infection cutanée, teigne, gastro-entérite, vaginite.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Anorexie, augmentation de l'appétit, goutte.
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :</i>	Douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, myalgie, myasthénie, sciatalgie, hypertonie/crampes musculaires, douleurs lombaires.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Hyperkinésie, amnésie, accident vasculaire cérébral (0,2 %), troubles cognitifs, troubles de la mémoire, trouble de la perception, somnolence, problèmes d'élocution, syncope, tremblements, migraine, vertige.
<i>Troubles psychiatriques :</i>	Rêves anormaux, agitation, confusion, dépression, modification de l'humeur, nervosité, illusions, trouble du sommeil, troubles de la libido, anxiété, trouble psychosexuel.
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Hématurie, lithiase rénale, nycturie, oligurie, polyurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, rétention liquidienne, insuffisance rénale, douleur du flanc.
<i>Troubles du système reproducteur et mammaires :</i>	Troubles menstruels, œdème scrotal, dysfonctionnement érectile.
<i>Troubles respiratoires/thoraciques et médiastinaux :</i>	Asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, maux de gorge, rhinorrhée, épistaxis, écoulement post-nasal, enrouement, éternuements.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Alopécie, érythème, sécheresse cutanée, troubles cutanés, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Steven-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble des muqueuses.

Troubles vasculaires :

Hypotension, hypotension orthostatique, refroidissement des extrémités, claudication intermittente, vasodilatation, bouffées de chaleur, maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique, jambes enflées).

Événements indésirables possibles signalés avec les inhibiteurs de l'ECA

Les autres événements indésirables importants sur le plan médical signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA disponibles sur le marché sont l'arrêt cardiaque, la pneumonie à éosinophiles, la neutropénie/l'agranulocytose, la pancytopenie, l'anémie (y compris hémolytique et aplasique), la thrombocytopénie, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrite, l'insuffisance hépatique, l'ictère (hépatocellulaire ou cholestatique), l'hyponatrémie symptomatique, le pemphigus bulleux, la pancréatite aiguë, la dermatite exfoliatrice et un syndrome qui peut comprendre ce qui suit : arthralgie/arthritis, vasculite, sérite, myalgie, fièvre, éruption cutanée ou autres manifestations dermatologiques, présence d'anticorps antinucléaires, leucocytose, éosinophilie ou élévation du taux d'ESR. Nombre de ces événements indésirables ont aussi été rapportés avec le perindopril.

Modification du goût (dysgueusie)

Des modifications du goût ont été souvent signalées (prévalence allant jusqu'à 12,5 %) avec un autre inhibiteur de l'ECA administré à de fortes doses.

La modification du goût associée aux inhibiteurs de l'ECA est décrite comme une perte du goût ou une sensation métallique dans la bouche. La dysgueusie se manifeste généralement au cours des premières semaines de traitement et disparaît, dans la plupart des cas, en l'espace de 1 à 3 mois.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Électrolytes sériques : Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique >5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus traités par le perindopril comparativement à 1,4 % de ceux traités par le placebo. L'hyperkaliémie peut survenir particulièrement en présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque sévère et d'une hypertension rénovasculaire (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Rénal).

Azote uréique du sang et créatinine sérique : Des élévations des concentrations d'azote uréique du sang (>40 mg/dL) ou de créatinine sérique (>2,5 mg/dL) ont été observées chez 0,2 % et 0,3 %, respectivement, des patients traités par le perindopril erbumine en monothérapie. Les baisses de sodium sérique et les augmentations de créatinine sérique étaient plus fréquentes lorsque le perindopril erbumine était administré avec un diurétique que lorsque le perindopril erbumine était administré seul. Une élévation du taux d'urée sanguine, de la créatinine plasmatique et une hématurie ont été observées et peuvent se manifester, surtout en présence d'insuffisance rénale.

Hématologie : De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez des patients hypertendus traités par le perindopril erbumine, mais rarement d'importance clinique, ont été observées. Aucun des patients participant aux essais cliniques contrôlés n'a eu à abandonner le traitement à cause d'une anémie.

Fonction hépatique : Une élévation des concentrations des enzymes hépatiques (ALT : 1,6 % sous perindopril erbumine comparativement à 0,9 % sous placebo; AST : 0,5 % sous perindopril erbumine comparativement à 0,4 % sous placebo) a été observée lors d'essais cliniques américains contrôlés par placebo. Des élévations de la bilirubine sérique ont également été signalées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

Autre : Une augmentation du taux sérique de cholestérol et de la glycémie a été observée.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les événements indésirables les plus fréquents survenus après la commercialisation du médicament sont la toux, les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie), l'asthénie, la fatigue, les étourdissements et les maux de tête.

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Agranulocytose ou pancytopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit héréditaire en G6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie.
<i>Troubles cardiaques :</i>	Angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, possiblement secondaires à une hypotension excessive, palpitations, tachycardie.
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Acouphène.
<i>Troubles endocriniens :</i>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<i>Troubles oculaires:</i>	Vision anormale.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Douleurs abdominales (y compris des voies digestives supérieures), constipation, diarrhée,

	sécheresse de la bouche, dysgueusie, dyspepsie, nausées, pancréatite, vomissements.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Asthénie, douleurs thoraciques, malaise, oedème périphérique, pyrexie, transpiration.
<i>Troubles hépatiques et biliaires :</i>	Hépatite cholestatique ou cytolytique.
<i>Lésion, empoisonnement et complications post-interventionnelles:</i>	Chutes.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Hypoglycémie, hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement, hyponatrémie.
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :</i>	Arthralgie, mal de dos, oedème, hypertonie, crampes musculaires, douleur dans les membres, myalgie.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Confusion, étourdissements, maux de tête, paresthésie, somnolence, syncope, vertige.
<i>Troubles psychiatriques :</i>	Troubles de l'humeur ou du sommeil.
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, protéinurie.
<i>Troubles du système reproducteur et mammaires :</i>	Dysfonction érectile.
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, rhinite.
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés :</i>	OEdème angioneurotique (visage, membres, lèvres, membranes muqueuses, langue, glotte et/ou larynx, érythème polymorphe), érythème polymorphe, prurit, éruption cutanée, urticaire, eczéma, réaction de photosensibilité, pemphigoïde, pemphigus, aggravation du psoriasis.
<i>Troubles vasculaires :</i>	Accident vasculaire cérébral (possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), hypotension, maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique).

Les données recueillies après la commercialisation indiquent que, pour tous les inhibiteurs de l'ECA, l'exposition *in utero* pourrait être associée à une hypotension et à une diminution de la perfusion

rénale fœtale. Les inhibiteurs de l'ECA ont également été associés à la mort *fœtale in utero*. Aucun inhibiteur de l'ECA ne doit être utilisé pendant la grossesse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Agents affectant l'activité sympathique	EC E	Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur du perindopril erbumine.	Les agents qui affectent l'activité sympathique (Ex : les ganglioplégiques ou les adrénolytiques) doivent être utilisés avec prudence.
Agents provoquant la libération de rénine	EC E	L'effet antihypertenseur du perindopril erbumine est augmenté par les agents antihypertenseurs provoquant la libération de rénine (Ex : les diurétiques).	
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Du fait que le perindopril erbumine diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamterène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, succédanés de sel contenant du potassium ou tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (tels que l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et autres) aux cas d'hypokaliémie avérée, et ce avec prudence, et avec un contrôle fréquent du potassium sérique, ces agents pouvant entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Les substituts contenant des sels de potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Rénal, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium).
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de ces agents peut accentuer les effets hypotenseurs du perindopril. L'emploi concomitant avec la nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut faire baisser davantage la tension artérielle.	
Agents antidiabétiques		Les études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de	Ce phénomène serait plus susceptible de se produire pendant les premières semaines du traitement d'association et chez les patients

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
		l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémiant oraux) peut accentuer l'effet hypoglycémiant et est associée à un risque d'hypoglycémie.	atteints d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertenseur	Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.
Traitement diurétique concomitant	E	Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été initié récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une baisse excessive de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA.	Le risque d'un effet hypotenseur après la première dose de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE peut être minimisé soit en interrompant la prise du diurétique soit en augmentant le volume ou la prise de sel avant l'introduction du traitement par doses faibles et progressives de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de MYLAN PERINDOPRIL ARGININE peut être diminuée et le patient doit être placé sous observation stricte pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la pression artérielle. Le taux et l'étendue de l'absorption et de l'élimination du perindopril ne sont pas affectés par la prise concomitante de diurétiques. La biodisponibilité du perindoprilate a été réduite par les diurétiques avec une diminution de l'inhibition de l'ACE plasmatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).
Digoxine	E	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était coadministrée avec le perindopril erbumine mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du perindopril/perindoprilate n'est toutefois pas exclu.	
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients traités simultanément par un inhibiteur de la DPP-IV peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou inversement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Double inhibition du système rénine-	EC	Incidence accrue d'hypotension grave,	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène		d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)).
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (angio-œdème).	Utilisez avec précaution lorsque MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est administré conjointement avec l'estramustine.
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 accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir CONTRAINDICATIONS).	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.
Gentamicine		Les données recueillies chez l'animal indiquent la possibilité d'une interaction entre le perindopril et la gentamicine. Cependant, cette interaction n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'humain.	Il faut envisager avec prudence l'administration de ces deux médicaments en concomitance.
Sels d'or	EC	Des réactions nitritoides (symptômes comprenant bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA (dont le perindopril) de façon concomitante.	Utilisez avec précaution lorsque MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est administré conjointement avec des sels d'or.
Lithium	E	Une augmentation des taux de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportés chez des patients recevant de façon	La coadministration de ces médicaments doit se faire avec prudence et un contrôle fréquent des taux de lithium sérique est recommandé. Si un diurétique est aussi utilisé, le risque d'intoxication au lithium

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
		concomitante du lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA.	peut être encore plus élevé.
Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (≥ 3 g/jour)		L'administration d'un AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS exercent également un effet sur l'élévation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est détériorée, comme les patients âgés ou déshydratés.
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.	Utilisez avec précaution lorsque MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est administré conjointement avec des sympathomimétiques.
Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiants		L'emploi concomitant de certains anesthésiants, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	Utilisez avec précaution lorsque MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est administré conjointement avec ces médicaments.

Légende : E = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

*la vidagliptine n'est pas commercialisée au Canada

Interactions médicament-aliment

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril. Cependant, le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate est réduit, ce qui résulte en une diminution de la biodisponibilité du perindoprilate de 35 %. Il est donc recommandé de prendre perindopril arginine avant un repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits naturels n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions sur les essais/méthodes de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur le mode de vie

Les interactions avec le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

La posologie de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit être adaptée à chaque cas et un ajustement est nécessaire chez les patients âgés et dans le cas d'une insuffisance rénale.

Posologie recommandée et ajustements posologiques

- **Hypertension**

Avant d'initier le traitement, on doit tenir compte des traitements antihypertenseurs récents, de l'importance de l'hypertension et de la restriction sodée. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres médicaments antihypertenseurs administrés avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du perindoprilate.

Monothérapie : La dose initiale recommandée de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE, chez les patients non traités par diurétiques, est de 5 mg une fois par jour. Il convient d'adapter la posologie selon la réponse tensionnelle, en respectant habituellement des intervalles d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 5 à 10 mg par jour, administrée en une seule prise par jour. Aucune baisse supplémentaire de la pression artérielle n'a été observée après l'administration de doses supérieures à 10 mg par jour.

Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la pression artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur 24 heures. Si ce n'est pas le cas, l'administration de la dose quotidienne en 2 prises fractionnées ou une augmentation de la dose doit être envisagée. Si la pression artérielle n'est pas maîtrisée avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE seul, un diurétique peut être ajouté. Suite à l'ajout d'un diurétique, une diminution de la dose de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE peut être possible.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après la prise de la dose initiale de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE et est plus probable chez les patients déjà traités par diurétique. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2 ou 3 jours avant l'instauration du traitement par MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE afin de réduire le risque d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si le traitement diurétique ne peut être interrompu, une dose initiale de 2,5 mg de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE devra être utilisée, accompagnée d'une étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que la pression

artérielle soit stabilisée. La posologie de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit ensuite être ajustée jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.

Personnes âgées : Chez les personnes âgées, le traitement devra être instauré à une dose de 2,5 mg administrée le matin. Si nécessaire, après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 5 mg par jour, puis à 10 mg, administrée en une ou deux prises, selon la fonction rénale du patient.

- **Insuffisance cardiaque congestive**

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est généralement utilisé conjointement à un diurétique et, lorsqu'approprié, un glycoside digitalique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Le traitement doit être initié sous stricte surveillance médicale. La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées, à la fois avant et pendant le traitement avec le perindopril, parce que des cas d'hypotension sévère et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive, ont été rapportés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'instauration du traitement nécessite la prise en compte de tout traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée sévère. Si possible, la dose de diurétique doit être diminuée avant l'instauration du traitement. Le potassium sérique doit également être contrôlé (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments).

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg, prise une fois par jour, le matin, sous stricte surveillance médicale. La dose peut, dans la plupart des cas, être augmentée à 5 mg une fois par jour (après vérification de la tolérance tensionnelle). La dose efficace habituelle lors des essais cliniques était de 4 mg/jour de perindopril erbumine administrée en une seule prise. L'ajustement de la posologie peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

- **Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable**

Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronarienne stable ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronarienne stable, MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit être administré, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 5 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 10 mg une fois par jour. Chez ces patients, MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit être administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Personnes âgées : Chez les patients âgés (>70 ans), les comprimés de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doivent être administrés à une dose de 2,5 mg une fois par jour la première semaine, puis à une dose de 5 mg une fois par jour la deuxième semaine et ensuite à une dose d'entretien de 10 mg une fois par jour selon la tolérance.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Les doses ci-dessous sont recommandées :

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
≥ 60 mL/min (clairance normale)	5 mg par jour; la dose quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg
Entre 30 et 60 mL/min	2,5 mg par jour
Entre 15 et 30 mL/min	2,5 mg un jour sur deux
Patients sous hémodialyse (< 15 mL/min)	2,5 mg le jour de la dialyse (à prendre après la dialyse)

Le suivi médical de ces patients inclut une évaluation périodique des concentrations de potassium et de créatinine.

Omission d'une dose

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose, mais continuez simplement avec la dose suivante au moment habituel.

Administration

Il est recommandé de prendre MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE une fois par jour le matin avant un repas.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Les données sur le surdosage de perindopril arginine chez les humains sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables d'une surdose seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qu'il serait recommandé de traiter par lavage gastrique et par administration par perfusion intraveineuse d'une solution saline normale.

Cependant, les essais cliniques de perindopril rapportent deux cas où un patient (dose inconnue) a nécessité une aide respiratoire et un autre patient a présenté des symptômes d'hypothermie et d'arrêt circulatoire et est décédé après avoir ingéré jusqu'à 180 mg de perindopril erbumine. L'intervention en cas de surdosage avec perindopril arginine peut donc nécessiter une surveillance soutenue.

Le perindopril arginine peut être éliminé par hémodialyse, avec une clairance d'environ 52 mL/min pour le perindopril et 67 mL/min pour le perindoprilate, son métabolite actif (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations et affections particulières, Insuffisance hépatique).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Perindopril arginine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto, utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée.

Après administration orale, le perindopril arginine est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, produisant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif de la libération de rénine rénale qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, l'administration de perindopril arginine peut retarder la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. Nous ne savons pas si cet effet contribue à l'activité thérapeutique du perindopril arginine.

Le mécanisme par lequel le perindopril arginine abaisse la pression artérielle semble être dû principalement à l'inhibition du SRAA.

Pharmacodynamique

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de perindopril erbumine entraîne une diminution de la pression artérielle à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de pression artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75-100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de pression artérielle entre une et deux prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5 à 1,0 mmHg. L'interruption brusque du traitement par le perindopril erbumine n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression

artérielle. Lors d'études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la pression artérielle s'accompagnait d'une réduction de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration simultanée de perindopril erbumine avec un diurétique de type thiazidique entraîne des effets antihypertenseurs synergiques.

Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulino-dépendants ont révélé que le perindopril erbumine ne semble pas affecter le contrôle glycémique. Durant le traitement à long terme dans cette population, aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines n'a été observé.

L'administration de perindopril erbumine à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive diminue le travail cardiaque par une diminution de la précharge et de la postcharge. Des essais cliniques ont démontré que le perindopril abaisse les pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit, diminue les résistances vasculaires périphériques totales, augmente le débit cardiaque avec un indice cardiaque amélioré et augmente la circulation sanguine dans le myocarde. La tolérance à l'exercice de ces patients est améliorée et est associée à une amélioration de la symptomatologie clinique. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques se maintiennent pendant tout l'intervalle de 24 heures entre deux prises chez la plupart des patients.

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant le perindopril erbumine à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de perindopril erbumine n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

L'efficacité du perindopril erbumine pour réduire le risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA; voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Pharmacocinétique

Le perindopril arginine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto. Après administration orale, le perindopril arginine est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son métabolite actif. L'élimination du perindoprilate et des autres métabolites se fait principalement par voie rénale.

Tableau 4a : **Résumé des paramètres pharmacocinétiques du perindopril et du perindoprilate après administration orale répétée de trois doses du sel d'arginine du perindopril chez des volontaires sains masculins (C_{max} - T_{1/2} - ASC)**

		C_{max} (ng/mL)	T_{1/2},1 (h)	ASC (ng.h/mL)
2 mg de perindopril erbumine	Perindopril	20 ± 4,9	0,41 ± 0,07	23 ± 3,9
	Perindoprilate	4,9 ± 1,2	ND	72 ± 15
4 mg de perindopril erbumine	Perindopril	36 ± 11	0,47 ± 0,13	47 ± 8,0
	Perindoprilate	11,0 ± 3,4	ND	122 ± 27
8 mg de perindopril	Perindopril	83 ± 27	0,41 ± 0,06	94 ± 16

erbumine	Perindoprilate	22 ± 6,5	ND	212 ± 38
----------	----------------	----------	----	----------

ND : non déterminé

Tableau 4b : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du perindopril et du perindoprilate: méta-analyse de la pharmacocinétique de population (Clairance, volumes de distribution central et périphérique)

	Clairance (mL/min)	Volume de distribution central (L)	Volume de distribution périphérique (L)
Perindopril	367	13	7.2
Perindoprilat	167	32	93

Absorption :

Après administration orale de perindopril erbumine, le perindopril est absorbé rapidement avec des concentrations plasmatiques maximales observées après environ une heure et une biodisponibilité de 24 %. Une fois absorbé, le perindopril est converti en perindoprilate, son métabolite actif, dont la biodisponibilité moyenne est de 25 %.

Le pic de concentration plasmatique de perindoprilate est atteint environ 4 heures après l'administration du perindopril erbumine par voie orale.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril après l'administration du perindopril erbumine par voie orale. Cependant, le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate est réduit, ce qui résulte en une diminution de la biodisponibilité du perindoprilate de 35 %. Il est donc recommandé de prendre perindopril erbumine avant un repas.

Distribution :

La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10 à 35 %) bien que cette liaison soit dépendante de la concentration due à la liaison saturable du perindoprilate avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine en circulation. Le volume de distribution est d'approximativement 0,5 L/kg pour le perindoprilate non lié.

Métabolisme :

Après administration orale, le perindopril est fortement métabolisé, seulement 4 à 12 % de la dose initiale se retrouvant inchangés dans les urines. Six métabolites ont été identifiés. Il s'agit du perindoprilate, la forme active, et de cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables (glucuronide de perindopril, glucuronide de perindoprilate, un lactame de perindopril et deux lactames de perindoprilate).

Les deux principaux métabolites circulants du perindopril sont le perindoprilate et le glucuronide de perindoprilate.

Les deux voies de formation du perindoprilate qui ont été identifiées et quantifiées sont l'hydrolyse présystémique (effet de premier passage) et systémique du perindopril. Le perindopril est en effet sensible à l'effet de premier passage présystémique qui représente 63 %

du processus de formation du perindoprilate. Les 37 % restants sont attribuables à l'hydrolyse systémique du perindopril en perindoprilate.

Excrétion :

Le perindoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins. La clairance systémique du perindopril (367 mL/min) se divise en 39 % menant à la formation de perindoprilate et à 61 % attribué à l'excrétion rénale ou à d'autres biotransformations.

La demi-vie plasmatique terminale du perindopril est très courte (1,2 h), ce qui mène par conséquent à l'absence d'accumulation avec une administration une fois par jour. La demi-vie plasmatique terminale du perindoprilate non lié étant d'environ 17 heures, un état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Populations et affections particulières

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du perindopril arginine chez l'enfant n'ont pas été établies. L'administration du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

Gériatrie : Lors d'une étude de pharmacocinétique avec administration d'une dose unique, les pics de concentration plasmatique moyens de perindoprilate étaient significativement plus élevés chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité plus élevée et d'une élimination rénale réduite chez les sujets âgés.

La pharmacocinétique du perindopril à dose unique et à doses multiples a fait l'objet d'une étude menée chez des sujets âgés hypertendus (âgés de 72 à 91 ans). L'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été environ deux fois plus élevées que celles observées chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations plus élevées de perindoprilate observées chez ces patients sont reflétées par l'inhibition plus grande de l'ECA (voir la section MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS – Gériatrie (> 65 ans), et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Dose recommandée et adaptation posologique).

Sexe : L'efficacité du perindopril erbumine n'est pas influencée par le sexe.

Race : Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients de race caucasienne. Les avantages cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, en termes de réduction du risque de coronaropathie, n'ont pas été étudiés de façon approfondie chez les personnes de race noire.

Insuffisance hépatique : La biodisponibilité du perindoprilate est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique étaient environ 50 % plus élevées que celles observées chez les sujets sains ou les patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Avec une clairance de la créatinine

à 30-80 mL/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de la créatinine chute en dessous de 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. La posologie de perindopril doit donc être ajustée chez les patients ayant une clairance à la créatinine sous 30 mL/min.

Le perindopril et son métabolite actif, le perindoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients étudiés, la clairance par hémodialyse du perindopril variait de 41,7 à 76,7 mL/min (moyenne : 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du perindoprilate variait de 37,4 à 91,0 mL/min (moyenne : 67,2 mL/min).

Insuffisance cardiaque : Les patients présentant une insuffisance cardiaque ont une clairance du perindoprilate diminuée ce qui peut entraîner une augmentation de l'ASC (sur l'intervalle de dosage) d'au plus 40 %, ce qui devrait conduire à une diminution de la dose initiale de perindopril.

Polymorphisme génétique : Les différences pharmacocinétiques attribuables au polymorphisme génétique n'ont pas été étudiées.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à contrôlée température ambiante (15 °C-30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques :

Comprimés MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE (perindopril arginine) :

- **2,5 mg :** Chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond et biconvexe, portant la gravure « M » sur une face du comprimé et « PA » sur l'autre face renferme 2,5 mg de perindopril arginine.
- **5 mg :** Chaque comprimé pelliculé vert en forme de capsule biconvexe porte une encoche latérale ainsi que la gravure « M » sur une face du comprimé et « PA2 » sur l'autre face, et renferme 5 mg de perindopril arginine.

- **10 mg** : Chaque comprimé pelliculé vert, rond et biconvexe, portant la gravure « M » sur une face du comprimé et « PA3 » sur l'autre face renferme 10 mg de perindopril arginine.

Composition

Comprimés à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg

Principe actif : Perindopril arginine

Excipients :

2,5 mg : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, alcool polyvinylique, povidone, silice, glycolate d'amidon sodique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

5 mg et 10 mg : FD&C bleu n° 1, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, alcool polyvinylique, povidone, laque d'aluminium jaune de quinoléine, , silice, glycolate d'amidon sodique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

Conditionnement

Chaque forme posologique est disponible en flacons de 30, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

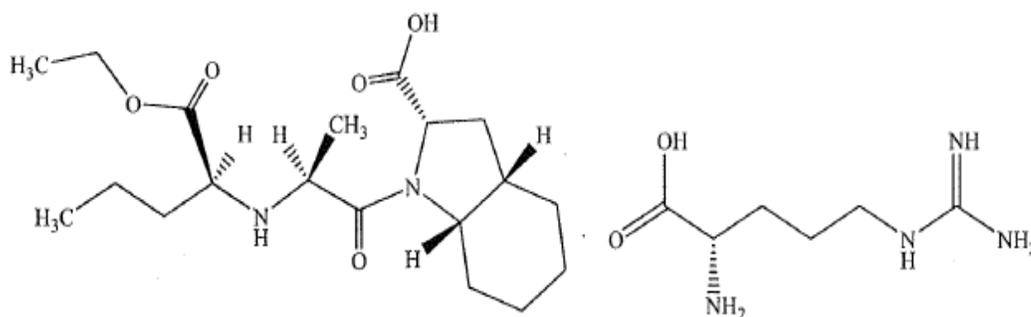
Substance médicamenteuse

Nom propre : Perindopril arginine

Nom chimique : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-{{[(2S)-1-(ethoxy-1-oxopentan-2-yl)amino}propanoyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid L-Arginine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_6H_{14}N_4O_2$
542,67 g/mol

Formule développée :



Perindopril Arginine

Propriétés

physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé ou d'un brun très pâle.

N° sr.	Nom du solvant	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (Tel que défini dans l'USP)
1	Méthanol	220	Aisément soluble
2	Éthanol	37	Soluble
3	Chloroforme	< 0,1	Pratiquement insoluble
4	Dichlorométhane	< 0,1	Pratiquement insoluble
5	Acétone	< 0,1	Pratiquement insoluble
6	Acétate d'éthyle	< 0,1	Pratiquement insoluble
7	Diméthylformamide	< 0,1	Pratiquement insoluble
8	Diméthylsulfoxyde	98	Soluble

Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH

N° sr.	Solution tampon de pH	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (Tel que défini dans l'USP)
1	pH 1,2	9	Légèrement soluble
2	pH 4,5	20	Peu soluble
3	pH 6,0	31	Peu soluble
4	pH 6,8	39	Soluble
5	pH 8,0	38	Soluble

pH d'une solution aqueuse à 1 % : 7,2

Maxima d'absorption dans l'ultraviolet : 204 nm

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de vingt-deux (22) adultes asiatiques de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Perindopril Arginine (perindopril arginine) à 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) comparativement aux comprimés ^{Pr}COVERSYL[®] (perindopril erbumine) à 8 mg (Servier Canada Inc.). Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Perindopril (1 x 10 mg perindopril arginine and 1 x 8 mg perindopril erbumine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance [#]
ASC _T (ng.h/mL)	161,0 167,0 (28,1)	153,5 160,2 (31,9)	104,9	101,0 à 109,0
ASC _I (ng.h/mL)	164,1 170,1 (27,7)	156,0 162,8 (31,7)	105,1	101,3 à 109,2
C _{max} (ng/mL)	97,5 101,0 (27,0)	96,9 101,1 (26,9)	100,6	91,0 à 111,3
T _{max} [§] (h)	0,8 (0,7- 2,0)	0,7 (0,5 - 4,0)		
T _{1/2} [€] (h)	1,1 (33,9)	1,0 (19,6)		

* Comprimés Mylan-Perindopril Arginine (perindopril arginine) à 10 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

[†] Comprimés ^{Pr}Coversyl[®] (perindopril erbumine) à 8 mg de Servier Canada Inc., Canada achetés au Canada.

[§] Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

[€] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Le perindopril erbumine a d'abord été approuvé en France en 1988, puis dans 106 autres pays, dont les pays européens, les États-Unis et le Japon. L'efficacité et l'innocuité du perindopril ont également été établies dans un vaste éventail de populations particulières.

Hypertension

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité du perindopril erbumine dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée a été démontrée dans deux études multicentriques en double aveugle contrôlées versus placebo menées aux États-Unis (protocoles PB et PC).

Tableau 5 - Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivot menées aux États-Unis dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie, d'administration et durée	Nbre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen [plage]	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
Protocole PB	Étude randomisée, menée en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles et précédée d'une période de sélection de 4 semaines avec placebo en simple aveugle	Placebo ou Perindopril erbumine à 2 mg, 4 mg, 8 mg ou 16 mg 1 f.p.j. Voie orale Adaptation posologique 12 semaines Prolongation de 24 mois en ouvert	293 (Efficacité : 258) Placebo : 58 Pour 2 mg : 62 Pour 4 mg : 57 Pour 8 mg : 59 Pour 16 mg : 57	53,1 [30-71] 51,1 [29-74] 56,3 [32-76] 51,2 [26-78] 51,2 [24-73]	57,3/42,7
Protocole PC	Étude randomisée, menée en double aveugle, en groupes parallèles avec titration forcée, précédée d'une période de sélection de 4 semaines avec placebo en simple aveugle	Placebo ou Perindopril erbumine à 4 à 16 mg/jour Administration en une ou deux prises quotidiennes Voie orale Titration forcée toutes les 4 sem. 16 semaines Prolongation de 24 mois en ouvert	289 Placebo : 59 1 f.p.j. : 117 2 f.p.j. : 113	51,0 [23-72] 55,0 [27-82] 53,0 [22-79]	63,0/37,0

1 f.p.j. Une fois par jour

2 f.p.j. Deux fois par jour

Résultats relatifs à l'efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité des deux études américaines multicentriques menées en double aveugle contrôlées versus placebo (protocoles PB et PC) pour évaluer le traitement par le perindopril erbumine chez les patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée sont présentés dans le tableau 6. Dans l'étude PB, les résultats de pression artérielle (PA) sont ceux recueillis au moment du creux (mesures réalisées avant l'administration du médicament) et du pic de concentration (mesures réalisées 6 heures après l'administration du médicament), tandis que dans l'étude PC, seules les mesures au moment du creux (mesures réalisées avant

l'administration du médicament) ont été recueillies. Dans les deux études, les mesures de la pression artérielle ont été prises en position couchée.

Tableau 6 - Résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux paramètres d'évaluation dans les études cliniques américaines contrôlées versus placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Mesures de la PA au moment du <u>creux</u>					Mesures de la PA au moment du <u>pic</u>				<u>Ratio creux/pic</u>
Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le perindopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le perindopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Variation au moment du creux / variation au moment du pic	
mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	%	
Étude PB									
PA systolique									
Placebo	151,5	152,2	0,7	--	153,8	150,9	-2,9	--	--
Pour 2	153,6	150,9	-2,7	-3,4	154,7	147,2	-7,5	-4,6	73,9
Pour 4	153,8	149,1	-4,7	-5,4	154,1	144,9	-9,2 ¹	-6,3	85,7
Pour 8	152,5	141,3	-11,2 ¹	-11,9	153,0	137,1	-15,9 ¹	-13,0	91,5
Pour 16	154,2	144,6	-9,6 ¹	-10,3	154,6	139,1	-15,5 ¹	-12,6	81,7
PA diastolique									
Placebo	99,5	97,7	-1,8	--	99,6	94,8	-4,8	--	--
Pour 2	99,3	94,8	-4,5	-2,7	100,4	93,2	-7,2	-2,4	112,5
Pour 4	101,2	95,3	-5,9 ¹	-4,1	99,8	91,4	-8,4 ¹	-3,6	113,9
Pour 8	100,2	92,3	-7,9 ¹	-6,1	100,1	89,0	-11,1 ¹	-6,3	96,8
Pour 16	100,0	92,7	-7,3 ¹	-5,5	99,1	86,9	-12,2 ¹	-7,4	74,3
Étude PC									
PA systolique									
Placebo	152,8	154,6	1,8	--	NM	NM	--	--	--
Pour 4-16 mg/j, en 1 prise	155,8	144,8	-11,0 ¹	-12,8	NM	NM	--	--	--
Pour 4-16 mg/j, en 2 prises	151,8	140,4	-11,4 ¹	-13,2	NM	NM	--	--	--
PA diastolique									
Placebo	100,5	97,9	-2,6	--	NM	NM	--	--	--
Pour 4-16 mg/j, en 1 prise	100,3	92,1	-8,2 ¹	-5,6	NM	NM	--	--	--
Pour 4-16 mg/j, en 2 prises	99,5	90,9	-8,6 ¹	-6,0	NM	NM	--	--	--

1. Différence statistiquement significative entre le perindopril et le placebo ($p \leq 0,05$)

NM = Non mesuré – La pression artérielle au moment du pic de concentration n'a pas été mesurée dans l'étude PC.

1 f.p.j. = 1 fois par jour

1 f.p.j. = 2 fois par jour

Insuffisance cardiaque congestive

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité du perindopril erbumine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive a fait l'objet de deux études pivots (NP00032 et NP05251) multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, en plus du traitement de fond habituel.

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études cliniques dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (à répartition aléatoire)	Âge moyen [plage] en années	Sexe (H/F)
Études évaluant l'efficacité					
NP00032	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Perindopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude : diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 3 mois	Perindopril : 61 Placebo : 64	59,5 ± 0,8 [37-75]	75,2/24,8
NP05251	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Perindopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude: diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 6 mois	Perindopril: 106 Placebo: 106	57,2 ± 10,2 [18-77]	80,2/19,8

Résultats relatifs à l'efficacité

La **première étude pivot (rapport NP 32)** était une étude multicentrique de phase III, menée en double aveugle, contrôlée versus placebo. Le but de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du perindopril erbumine (de 2 à 4 mg) à raison d'une prise quotidienne pendant 3 mois chez 125 patients externes atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique (ICC) recevant un traitement de fond par diurétique avec ou sans digitalique. Soixante-et-un (61) patients ont été affectés au hasard au groupe traité par le perindopril et 64, au groupe placebo.

Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients ayant répondu au traitement selon une évaluation globale de l'efficacité. La réponse a été définie selon les paramètres combinés suivants : amélioration du score global de gravité de l'insuffisance cardiaque (IC) entre la visite 0 (jour 1) et la visite 3 (jour 90), augmentation de la durée de l'épreuve d'effort ≥ 10 % entre les visites 0 et 3, stabilité ou diminution de la dose de diurétique et/ou de digitalique, absence d'administration parentérale de diurétiques ou de dérivés nitrés, absence d'arrêt prématuré de l'étude pour un ou plusieurs des motifs suivants : décès, effet indésirable, inobservance du traitement à l'étude, patient perdu de vue. Les patients chez qui un ou plusieurs de ces

paramètres n'ont pu être évalués ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Les critères secondaires d'efficacité étaient le changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA entre les visites 0 et 3, le score global de gravité de l'IC, la durée de l'épreuve d'effort et le ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire.

Pour ce qui est des résultats d'efficacité sur le critère principal, le nombre (et le pourcentage) de patients ayant atteint ce critère a été de 56 % (34 sur 61) et de 31 % (20 sur 64) dans le groupe traité par le perindopril et dans le groupe placebo, respectivement. Cette différence était significative sur le plan statistique ($p = 0,006$).

L'évaluation de l'innocuité a été réalisée à partir du nombre de patients présentant des événements indésirables (EI) conduisant à l'arrêt de l'étude, du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs EI (plaintes spontanées, à l'exception de celles déjà formulées dans les dossiers au début de l'étude) et du nombre de patients ayant présenté des changements cliniques significatifs par rapport aux résultats de laboratoire au début de l'étude.

Cette étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de 3 mois a montré que le perindopril erbumine (de 2 à 4 mg par voie orale en une prise par jour) avait entraîné une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique légère à modérée recevant un diurétique et un digitalique en traitement de fond. L'amélioration clinique a été confirmée par une augmentation de la durée de l'épreuve d'effort et associée à un profil d'innocuité clinique et biologique favorable.

Tableau 8 - Résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation primaire et secondaire des études dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

Critères d'évaluation	Valeur associée pour le perindopril	Valeur associée pour le placebo	Valeur p (population FAS)
Étude NP00032			
Variation p/r au début de l'étude:	Perindopril :	Placebo :	
Durée de l'épreuve d'effort	+130 ± 19 sec.	+23 ± 19 sec.	p < 0,001
Critères d'évaluation secondaires			
Classe d'IC	-0,6 ± 0,1	-0,2 ± 0,1	p = 0,017
Score total d'IC	-3,1 ± 0,5	-0,5 ± 0,5	p < 0,001
Ratio cardiothoracique	-0,023 ± 0,008	-0,006 ± 0,005	p = 0,071
Étude NP05251			
Variation p/r au début de l'étude:	Perindopril :	Placebo :	
Durée de l'épreuve d'effort	75,4 ± 126,3 sec.	46,9 ± 148,9 sec.	p = 0,152
Patients correspondant aux classes III-IV de la NYHA seulement	106 ± 149 sec.	1,2 ± 145 sec.	p = 0,023

IC: Insuffisance Cardiaque p/r : par rapport

La **seconde étude pivot (rapport NP 5251)** intitulée « Étude du perindopril pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Une étude multicentrique de six mois en double aveugle du perindopril versus placebo » était également une étude de phase III. Le but de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du perindopril erbumine à raison de 2 à 4 mg en une prise par jour pendant 6 mois chez 212 patients externes atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) qui recevaient un traitement de fond par diurétique avec ou sans digitalique.

Cent six (106) patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe traité par le perindopril et 106 dans le groupe placebo.

Le critère principal d'efficacité était la variation de la durée de l'épreuve d'effort. Les critères secondaires étaient les suivants : variation du score global de gravité de l'IC et changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA, variation du ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire, variation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG), débit cardiaque (DC), consommation maximale d'O₂ (VO₂ max) et seuil anaérobie, et nombre de patients ayant répondu au traitement selon l'évaluation globale de l'efficacité.

L'augmentation de la durée de l'épreuve d'effort a été plus importante dans le groupe traité par le perindopril comparativement au groupe placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative; l'augmentation de la durée a été respectivement de 84,4 (écart type de 126,4) et de 55,0 (écart type de 148,5) secondes ($p = 0,21$) dans l'analyse *per* protocole. La valeur p était de 0,15 pour l'analyse en intention de traiter.

L'évaluation de l'innocuité a été réalisée à partir du nombre de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) menant à l'arrêt de l'étude, du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs EI (plaintes spontanées, à l'exception de celles déjà formulées dans les dossiers au début de l'étude) et du nombre de patients ayant obtenu des changements cliniques significatifs par rapport aux résultats de laboratoire au début de l'étude.

Cette étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de six mois menée auprès de 212 patients a montré que le perindopril erbumine (de 2 à 4 mg par voie orale en une prise par jour) avait entraîné une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique recevant un diurétique ou un diurétique et un digitalique en traitement de fond. Cette amélioration a été clairement démontrée et était statistiquement significative chez les patients plus gravement atteints.

Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité du perindopril erbumine pour réduire le risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA, NP15314) qui était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui comparait le perindopril erbumine administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiant, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais cliniques dans l'indication de réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde

Numéro d'étude	Modalités de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets (à répartition aléatoire)	Âge moyen [plage] en années	Sexe (H/F)
Étude de morbidité/mortalité					
NP15314 (étude EUROPA)	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus	perindopril erbumine 2 mg puis 4 mg, puis augmentée à 8 mg (1 prise par jour), per os en plus d'un traitement conventionnel, 4,2 ans	Perindopril : 6 110 Placebo : 6 108	60,1 ± 9,3 [26-89]	85,4/14,6

L'étude EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) menée auprès de 12 218 patients (98% de caucasiens) présentant une maladie coronarienne stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les patients présentaient des signes avérés de maladie coronarienne stable documentée par un antécédent d'infarctus du myocarde datant de plus de 3 mois avant la visite de sélection, un antécédent de revascularisation coronarienne datant de plus de 6 mois avant la visite de sélection, une sténose coronarienne ($\geq 70\%$ à la coronarographie dans au moins une artère coronaire majeure), ou une épreuve d'effort positive chez les hommes présentant des antécédents de douleur thoracique. Après une période de sélection de 4 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu de 2 à 8 mg de perindopril, les patients ont été randomisés et ont reçu 8 mg de perindopril en une prise par jour (n = 6 110) ou le placebo (n = 6 108), en plus d'un traitement conventionnel. La période moyenne de suivi a été de 4,2 années.

L'étude évaluait les effets à long terme du perindopril sur la survenue du premier événement de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie chez les patients atteints de maladie coronarienne stable et présentant de l'hypertension et/ou des antécédents d'infarctus du myocarde. L'hypertension était définie par une PA $\geq 140/90$ mmHg ou par le fait d'être traité pour l'hypertension au début de l'étude.

L'âge moyen des patients était de 60 ans et 85 % d'entre eux étaient des hommes. La majorité des patients étaient hypertendus (58%), ou avaient un antécédent d'infarctus du myocarde (65%), ou les deux. 92 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, 63% par des β -bloquants, 56% par un agent hypolipidémiant, 43% par des nitrates, 31% par des antagonistes calciques et 9% par des diurétiques.

Résultats d'efficacité

L'étude EUROPA a démontré que le perindopril réduisait significativement le risque relatif pour le critère principal d'efficacité composite (ARR= -1,9%, Tableau 10). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du perindopril sur le critère principal, avéré après environ un an de traitement, est devenu statistiquement significatif après trois ans de traitement (Figure 1). La réduction des

pressions artérielles systolique et diastolique était supérieure de $4,9 \pm 16,3$ mmHg et $2,4 \pm 8,7$ mmHg dans le groupe traité avec le perindopril par rapport au groupe recevant le placebo durant toute l'étude (Figure 2).

Tableau 10 – Critère principal et réduction du risque relatif

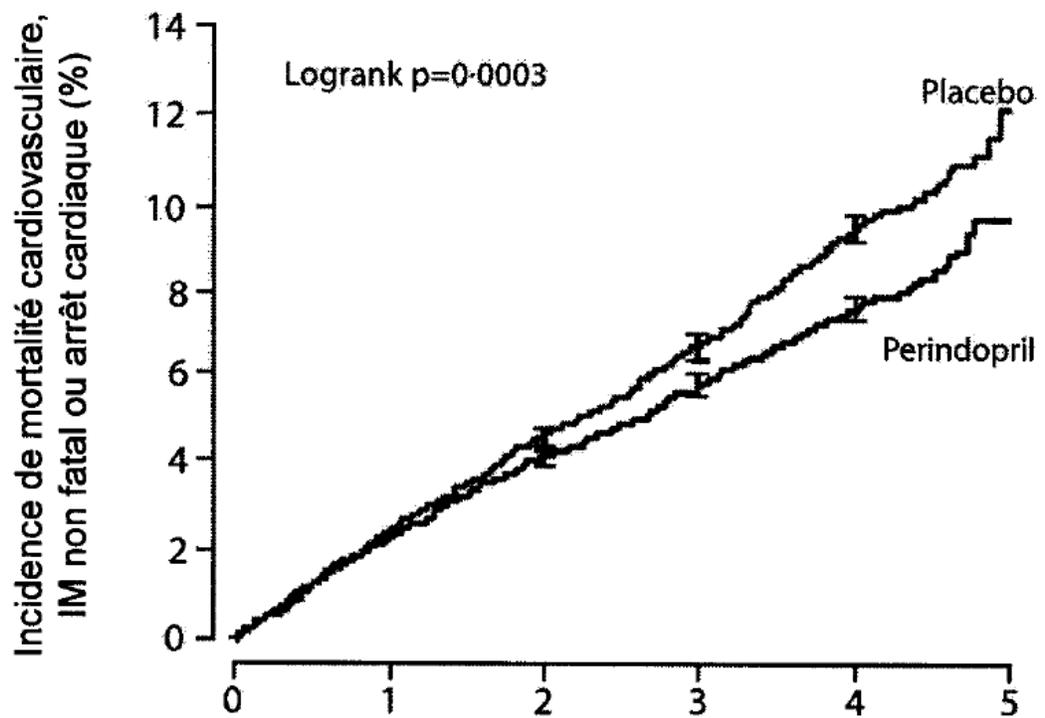
	Perindopril (N = 6,110)	Placebo (N = 6,108)	RRR [95% CI]	P
Critère composite				
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal ou arrêt cardiaque	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % [9 to 29]	0,0003
Paramètres du critère composite				
Mortalité cardiovasculaire	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 % [-3 to 28]	0,107
IM non fatal	295 (4,8 %)	378 (6,2 %)	22 % [10 to 33]	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 % [-47 to 80]	0,22

*RRR : réduction du risque relatif; IM : infarctus du myocarde
CI : intervalle de confiance*

Aucune différence significative quant au nombre de décès entre les groupes (375 dans le groupe perindopril et 420 dans le groupe témoin) n'a été notée. Dix patients sont cependant décédés durant la phase préliminaire en mode ouvert de l'essai; 7 de causes cardiovasculaires, y compris l'accident vasculaire cérébral. Pendant l'étude, un total de 795 patients (sur 12 230; 6,5%) sont décédés, dont 464 (58%) de cause cardiovasculaire.

Le résultat était semblable pour tous les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, de la maladie sous-jacente ou des traitements concomitants (Figure 3).

Figure 1 – Délai de survenue du premier événement du critère principal



Patients à risque

	0	1	2	3	4	5
Placebo	6108	5943	5781	5598	4450	71
Perindopril	6110	5957	5812	5653	4515	64

Figure 2 – Pression artérielle systolique et diastolique pour les groupes perindopril et placebo (période de traitement en double aveugle)

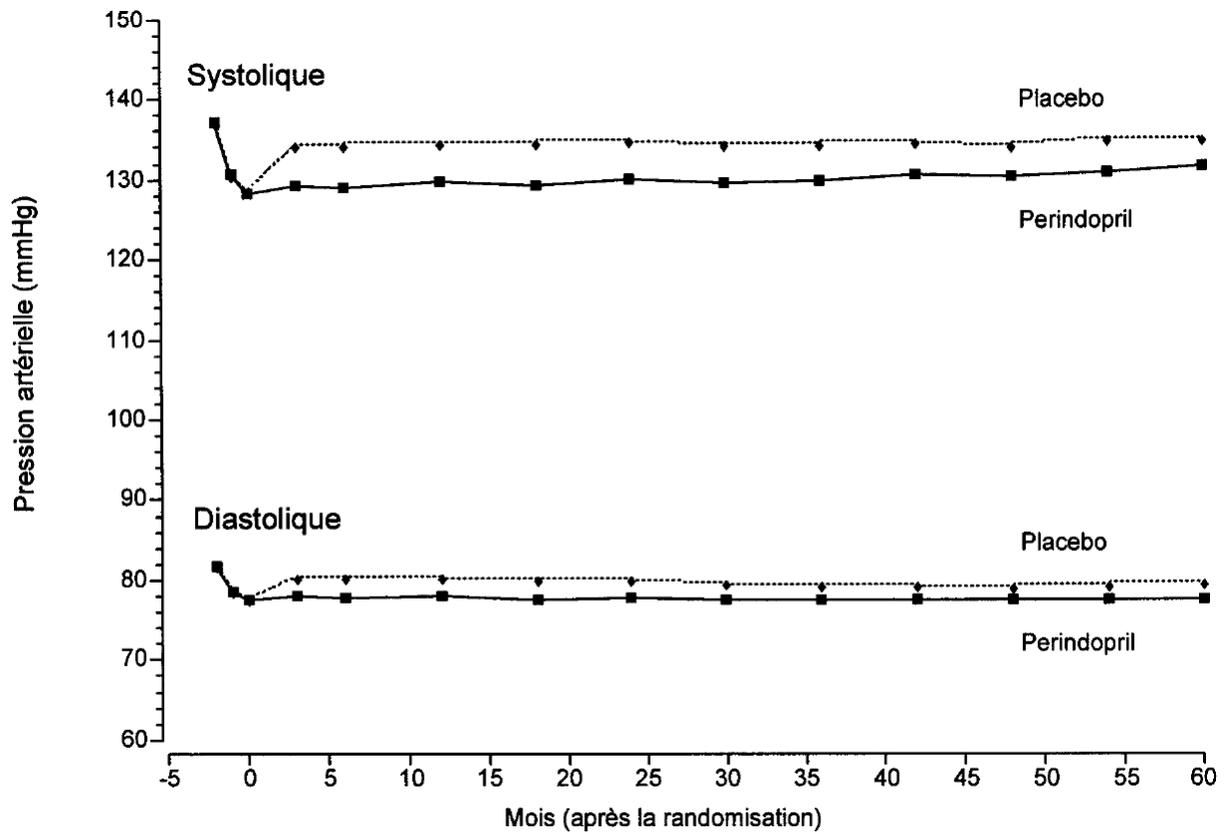
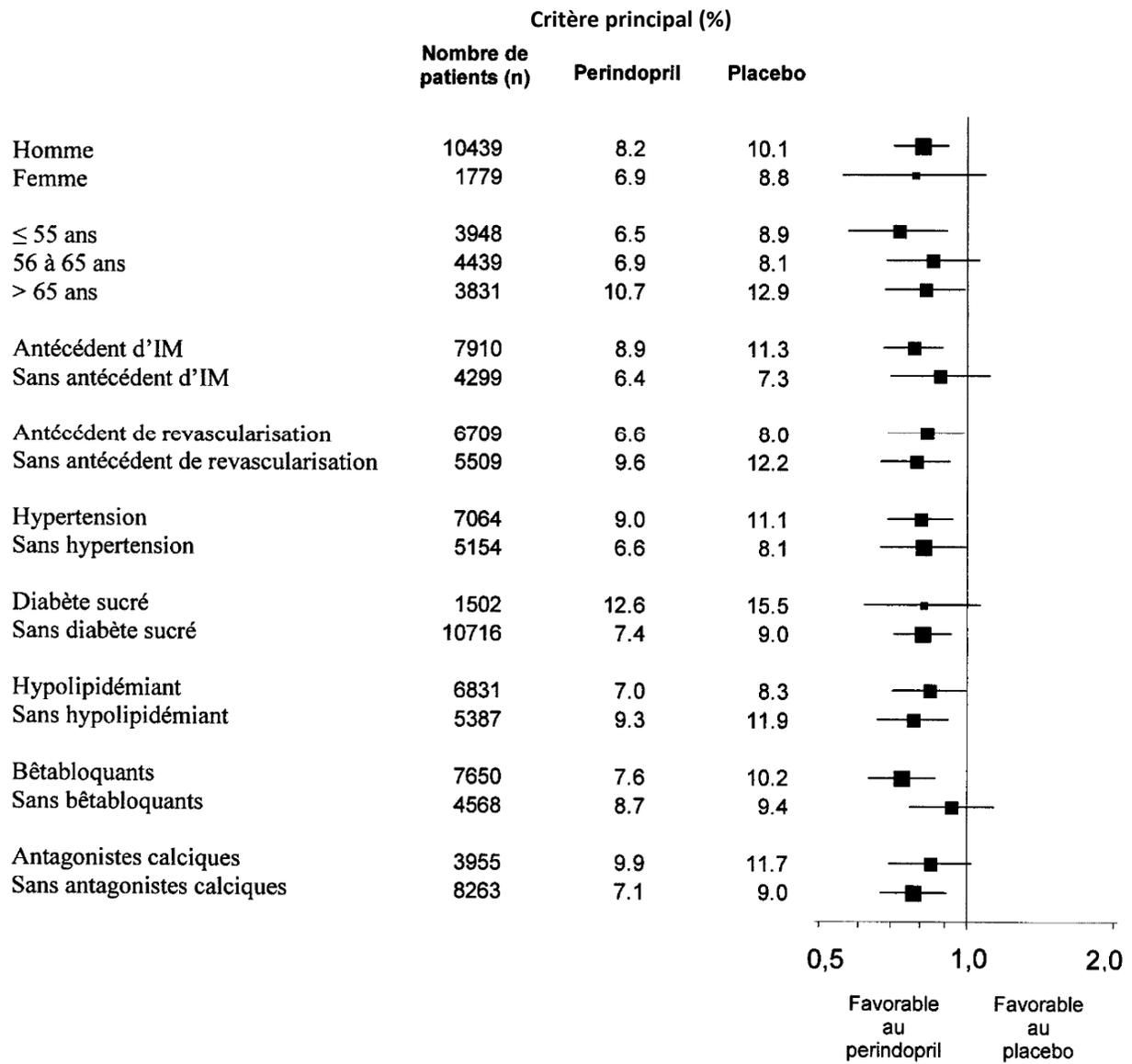


Figure 3 - Effet du traitement par le perindopril dans les sous-groupes prédéfinis



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

Études *in vitro* :

Le perindopril a été démontré comme étant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tant au niveau plasmatique que tissulaire. Le perindoprilate, la forme diacide du perindopril, a démontré une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le perindopril ($IC_{50} = 2 \times 10^{-9}M$ et $800 \times 10^{-9}M$ respectivement). Il a été démontré que les diacides actifs de perindopril (perindoprilate) et ramipril (ramiprilate) possèdent un potentiel inhibiteur semblable pour l'enzyme de conversion plasmatique du rat ($IC_{50} = 2$ à $3 \times 10^{-9}M$). Les deux diacides se sont révélés plus actifs que l'énalaprilate ou le captopril ($IC_{50} = 1$ à $6 \times 10^{-8}M$).

Études *in vivo* :

Suite à une administration orale de perindopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), l'inhibition de l'ECA dans le plasma a été évaluée *in vivo* par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le perindopril a produit une réduction dose dépendante (34% à 0,1 mg/kg; 60% à 0,3 mg/kg et 92% à 1 mg/kg) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (150 ng/kg par voie I.V.), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (100 ng/kg par voie I.V.). Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale ($\geq 90\%$) de l'ECA plasmatique a été obtenue avec le perindopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) une heure après l'administration avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard. Après 4 semaines de traitement par voie orale (10 mg/kg) chez les rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'enzyme de conversion était principalement observée dans les reins (96%), l'aorte (64%), le cœur (52%), les poumons (36%) et le cerveau (26%). Le perindopril administré oralement à 1 mg/kg à des rats spontanément hypertendus saturés en sodium s'est révélé plus puissant que l'énalapril (1 mg/kg) tant en termes d'intensité (91% d'inhibition comparativement à 64%, 4 heures après l'administration) que de durée d'action (68% d'inhibition comparativement à 12%, 12 heures après l'administration).

Chez l'homme, des doses uniques de perindopril (4 à 8 mg/jour) ont produit 80% d'inhibition de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec 40 à 60% d'inhibition demeurant 24 heures après l'administration de la dose. Des doses orales répétitives de perindopril pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé l'effet d'inhibition sur l'ECA plasmatique et ont démontré que le perindopril produit des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité de la rénine plasmatique.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	Sexe	LD ₅₀ (mg/kg)
Souris	IV	M	704 (693-715)
		F	679 (667-690)
Souris	PO	M	> 2 500
		F	> 2 500
Rat	IV	M	323 (315-331)
		F	423 (407-440)
Rat	PO	M	> 3 000
		F	> 3 000
Chien	PO	M	> 1 600
		F	> 1 600

Aucun cas de mortalité n'a été rapporté lors des études par voie orale (PO) chez les rats et les souris.

Les signes de toxicité observés chez les animaux traités par voie intraveineuse (IV) ont été les suivants :

- symptômes convulsifs et dyspnée grave chez les souris;
- hypermobilité considérable chez les rats;
- décès par un arrêt respiratoire dans les minutes suivant l'injection.

Chez les chiens traités par voie orale avec des doses croissantes de perindopril erbumine, des vomissements, une diminution de l'activité, de la salivation et des symptômes de tachycardie, mais sans mortalité ont été observés.

Études de toxicité chronique

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (OFA)	3 mois	10 M + 10 F	PO	0, 1, 5, 30	<p>1 mg/kg : dose non toxique</p> <p>5 mg/kg : effets sur la croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -16 % et -4 % chez les mâles et les femelles respectivement [Mâles : diminution significative à partir de S9; femelles : pas de différence statistique]) et l'urémie (+53 % et +5 % chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin).</p> <p>30 mg/kg : effets sur les paramètres des globules rouges (-12 % et -9 % chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin) et effets clairs sur la mortalité (2 morts (1M, 1F) dans le groupe traité; aucun mort dans le groupe témoin); croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -25 % et -10 % chez les mâles et les femelles respectivement [mâles : diminution significative à partir de S3; femelles : pas de différence statistique]); ingestion de nourriture (-5 % et</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information																				
					<p>-8 % comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement); urémie (+244 % et +104 % comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement) et créatininémie (comparativement au groupe témoin, les augmentations varient entre +7,2 % et +42 % chez les mâles et entre +4 % et +42 % chez les femelles).</p> <p>Des cas de néphrite tubulaire ont été observés chez 4 animaux sur 20.</p>																				
Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	PO	0, 1, 3, 12	<p>Légère diminution de l'ingestion d'aliments à 3 mg/kg et 12 mg/kg (Mâles : dans le groupe à 3 mg/kg/jour, légère baisse transitoire de la consommation alimentaire aux semaines 3 (-13 %), 6 (-10 %) et 7 (-8 %). Après la semaine 7, la consommation alimentaire moyenne variait autour de la valeur témoin \pm 6 %.</p> <p>Dans le groupe à 12 mg/kg/jour, la chute transitoire de la consommation alimentaire a été particulièrement prononcée de la S2 à la S7 : -8 à -16 %. Ensuite, la valeur a fluctué de -6 % à +1 % autour de la valeur témoin.</p> <p>Femelles : aucune différence au cours de l'étude.</p> <p>Polydipsie marquée dans tous les groupes, accompagnée de polyurie, plus particulièrement chez les mâles.</p> <p>Consommation d'eau, comparativement au groupe témoin :</p> <p>Mâles :</p> <p>1 mg/k/jour : +29 % à +51 % à partir de la S9. 3 mg/kg/jour : +93 % à +139 % à partir de la S7 12 mg/kg/jour : +90 % à +129 % à partir de S5</p> <p>Polydipsie réversible, tel que démontré par l'étude de recouvrement.</p> <p>Femelles : pas de différence significative entre les groupes traités et le groupe témoin. Augmentation de la consommation d'eau dans les groupes à 1 et 3 mg/kg/jour (+11 et +9 % respectivement) et baisse modérée de la consommation dans le groupe à dose plus forte (-2,8 %) de S1 à S26.</p> <p>Volume urinaire, comparativement aux groupes témoin :</p> <table> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : +93 %</td> <td>1 mg/kg/jour : +49 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : +108 %</td> <td>3 mg/kg/jour : +59 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : +63 %</td> <td>12 mg/kg/jour : +17 %</td> </tr> </table> <p>Chez les mâles : changements biochimiques liés aux troubles de la fonction rénale.</p> <p>Tout au long de l'étude :</p> <p>Urémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <table> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : +19 %</td> <td>1 mg/kg/jour : +1,5 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : +226 %</td> <td>3 mg/kg/jour : +8,7 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : +363 %</td> <td>12 mg/kg/jour : +15 %</td> </tr> </table> <p>Créatininémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <table> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : -0,8 %</td> <td>1 mg/kg/jour : -1,4 %</td> </tr> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : +93 %	1 mg/kg/jour : +49 %	3 mg/kg/jour : +108 %	3 mg/kg/jour : +59 %	12 mg/kg/jour : +63 %	12 mg/kg/jour : +17 %	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : +19 %	1 mg/kg/jour : +1,5 %	3 mg/kg/jour : +226 %	3 mg/kg/jour : +8,7 %	12 mg/kg/jour : +363 %	12 mg/kg/jour : +15 %	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : -0,8 %	1 mg/kg/jour : -1,4 %
Mâles :	Femelles :																								
1 mg/kg/jour : +93 %	1 mg/kg/jour : +49 %																								
3 mg/kg/jour : +108 %	3 mg/kg/jour : +59 %																								
12 mg/kg/jour : +63 %	12 mg/kg/jour : +17 %																								
Mâles :	Femelles :																								
1 mg/kg/jour : +19 %	1 mg/kg/jour : +1,5 %																								
3 mg/kg/jour : +226 %	3 mg/kg/jour : +8,7 %																								
12 mg/kg/jour : +363 %	12 mg/kg/jour : +15 %																								
Mâles :	Femelles :																								
1 mg/kg/jour : -0,8 %	1 mg/kg/jour : -1,4 %																								

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information																														
					<p>3 mg/kg/jour : +17 % 3 mg/kg/jour : -1,4 % 12 mg/kg/jour : +27 % 12 mg/kg/jour : +1,1 %</p> <p>Sodium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles : 1 mg/kg/jour : -2,9 % 1 mg/kg/jour : -1,7 % 3 mg/kg/jour : -3,9 % 3 mg/kg/jour : -1,2 % 12 mg/kg/jour : -2,9 % 12 mg/kg/jour : +1,0 %</p> <p>Potassium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles : 1 mg/kg/jour : +2,9 % 1 mg/kg/jour : +1,8 % 3 mg/kg/jour : +13,1 % 3 mg/kg/jour : +1,5 % 12 mg/kg/jour : +20 % 12 mg/kg/jour : +2,4 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de créatinine, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles : 1 mg/kg/jour : +14 % 1 mg/kg/jour : +1,3 % 3 mg/kg/jour : +9,1 % 3 mg/kg/jour : +19 % 12 mg/kg/jour : +9,1 % 12 mg/kg/jour : +6,3 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de sodium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles : 1 mg/kg/jour : +32 % 1 mg/kg/jour : +6,5 % 3 mg/kg/jour : -15 % 3 mg/kg/jour : +0,8 % 12 mg/kg/jour : -33 % 12 mg/kg/jour : -15 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de potassium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles : 1 mg/kg/jour : +48 % 1 mg/kg/jour : +43 % 3 mg/kg/jour : +30 % 3 mg/kg/jour : +44 % 12 mg/kg/jour : +18 % 12 mg/kg/jour : +15 %</p> <p>Augmentation de l'incidence de néphrite interstitielle et néphrite tubulaire.</p> <p>Néphrite interstitielle :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/16</td> <td>10/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Néphrite tubulaire :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/16</td> <td>5/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Augmentation de la masse des reins, particulièrement aux doses élevées (mâles : augmentation dans les groupes traités, comparativement au groupe témoin, de +6 %, +16 % et +15 % respectivement, statistiquement significatif dans les groupes avec les deux plus fortes doses; femelles : augmentation de +6 %, +4 % et +9 % respectivement dans les 3 groupes traités, statistiquement significatif dans le groupe à 12 mg/kg/jour).</p>		Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	3/16	10/15	Femelles	0	0	0	0		Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	1/16	5/15	Femelles	0	0	0	0
	Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																															
Mâles	0	0	3/16	10/15																															
Femelles	0	0	0	0																															
	Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																															
Mâles	0	0	1/16	5/15																															
Femelles	0	0	0	0																															

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>Tous ces troubles de la fonction rénale ont été réversibles.</p> <p>Anémie et lymphocytose réversible chez les mâles aux doses moyennes et élevées.</p> <p>Numération des globules rouges (NGR) : Mâles : 3 mg/kg/jour : diminution de -2 % à -7 % (statistiquement significatif à la S14); 12 mg/kg/jour : diminution statistiquement significative de -9 % à -11 % comparativement au groupe témoin. Femelles : baisse (-5 %) de la NGR seulement à la S26 à la plus forte dose.</p> <p>Lymphocytes : Mâles : 3 mg et 12 mg/kg/jour : augmentation statistiquement significative de + 15 % comparativement au groupe témoin. Femelles : numération des lymphocytes comparable dans tous les groupes.</p> <p>Augmentation, dose dépendante, de la glycémie (tout au long de la période de traitement, pour les mâles : +19 % et +23 % et pour les femelles : +5,6 % et +3,6 % dans les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin) et du cholestérol (femelles : les groupes sont demeurés comparables tout au long de l'étude; mâles : le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour sont demeurés comparables tout au long de l'étude; pour les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, les augmentations du cholestérol sanguin total ont été de + 15 % et + 19 % comparativement au groupe témoin).</p> <p>Hypoprotéinémie modérée (mâles : la plus forte baisse a été observée à la S14, soit -3 %, -7 % et -6 % comparativement au groupe témoin pour les 3 groupes traités respectivement; femelles : effet maximal (-3 %) observé dans le groupe à 3 mg/kg/jour aux S14 et S26).</p> <p>Réduction de la masse cardiaque comparativement aux groupes témoin : Mâles : 1 mg/kg/jour : -12 % 3 mg/kg/jour : -23 % 12 mg/kg/jour : -10 % Femelles : 1 mg/kg/jour : -8 % 3 mg/kg/jour : -9 % 12 mg/kg/jour : -10 % Toutes ces valeurs sont statistiquement plus basses que celles du groupe témoin. Effet réversible après l'arrêt du traitement pour tous les groupes traités.</p> <p>Emphysème bulleux plus fréquents dans les poumons des animaux traités : Témoin 1 mg/kg/jour 3 mg/kg/jour 12 mg/kg/jour Mâles 0 2/15 13/16 13/15 Femelles 4/15 9/15 11/15 13/15</p>
Rat (Fischer 344)	18 mois	20 M + 20 F	PO	0, 0,75, 2, 7,5	Pour toutes les doses : retard de croissance (mâles : diminution du gain de poids comparativement au groupe témoin tout au long de l'étude variant de -9 à -16 % dans le

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>groupe à 0,75 mg/kg/jour et de -7 % à -11 % dans les 2 groupes à doses plus élevées; femelles : -4 % à -6 % comparativement au groupe témoin à partir de la deuxième semaine de traitement, avec un maximum de -11 %, -10 % et -7 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement) avec une réduction transitoire de l'ingestion de nourriture (n'excédant pas -16 % chez les mâles et -19 % chez les femelles).</p> <p>Augmentation de l'urémie, en fonction de la dose (mâles : durant la première série de prélèvements sanguins (12^e semaine), augmentations de +12 %, +36 % et +87 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +136 %, +225 % et +254 % respectivement; femelles : durant la première série de prélèvements sanguins, -8 %, +16 % et +37 % dans les 3 groupes traités respectivement; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +41 % et +76 % dans les 2 groupes à plus faibles doses et +125 % à la S53 pour le groupe à dose plus élevée) et de la créatinine (mâles : à la fin de l'étude, la valeur atteignait +21 %, +37 % et +37 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; femelles : en raison d'un grand nombre de données manquantes, aucune hétérogénéité statistique n'a été rapportée entre les groupes) et élimination urinaire de sodium (mâles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +73 % à +129 %, de +34 % à +82 %, et de +47 % à +49 % dans les 3 groupes traités respectivement; femelles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +57 % à +142 %, de +57 % à +132 % et de +38 % à +86 % dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>L'étude histologique a confirmé la présence de lésions rénales avec des signes de néphropathie chronique aux doses élevées.</p> <p>Anémie observée (hémoglobine : mâles : une réduction significative a été observée chez les animaux traités comparativement au groupe témoin, soit -3 % à partir de la S52, de -6 % à -8 % et de -3 % à -9 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : la réduction a été significative (-5 %) seulement dans le groupe à la plus forte dose).</p>
Rat (Wistar)	14 semaines	S- : 7 groupes de 18M N : 5 groupes de 12 M S+ : 5 groupes de 12 M	PO	S- : 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 N et S+ : 0, 4, 8, 16, 32	<p>S- : symptômes rénaux à partir de 2 mg/kg.</p> <p>S+ : 32 mg/kg n'a produit aucun effet rénal majeur même suite à l'analyse histologique.</p> <p>La réversibilité des effets a été améliorée par un retour à une diète normosodée.</p>
Singe (macaque de Buffon)	3 mois	3 M + 3 F	PO	0, 0,5, 2,5, 10	<p>Tous les groupes : perte d'appétit.</p> <p>Groupe à plus forte dose seulement : diminution du poids comparativement au poids avant le traitement (chez les mâles, perte de poids variant de -21,9 % à +5,2 % dans le groupe témoin et de -6,3 % à -12,2 % dans le groupe traité;</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information									
					chez les femelles, de -1,7 % à -5,9 % dans le groupe témoin et de -6,7 % à -12,9 % dans le groupe traité; pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité. L'examen histologique (les reins et le foie particulièrement) a seulement révélé des anomalies dues aux agents infectieux.									
Singe (macaque de Buffon)	1 an	6 M + 6 F (groupes témoin et à dose élevée) 4 M + 4 F (groupes à dose faible et moyenne)	PO	0, 1, 4, 16	Dans le groupe à dose élevé, 1 F et 2 M sont morts ou ont dû être sacrifiés pour des raisons d'éthique en raison de diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement ont été jugés mineurs et seule la réduction de poids des mâles traités a été liée au médicament (c.-à-d. 8 %, 16 % et 9 % plus bas que les valeurs témoin pour les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement).									
Singe (macaque de Buffon)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel	2 M + 2 F (témoin) 4 M + 4 F (traité)	PO	Initialement 100 mg	Aux doses élevées, le produit a causé des lésions rénales de type néphrose osmotique qui ont été entièrement réversibles suite à l'arrêt du traitement.									
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupe témoin contrôle et à dose élevée) 4 M + 4 F (autres groupes)	PO	0, 1, 5, 25	Variations pondérales (sur toute la période de traitement, comparativement aux groupes témoin, le poids était de +39 %, +6,8 %, +11,3 % chez les mâles et -27 %, -14 %, -79 % chez les femelles dans les groupes à 1, 5, 25 mg/kg/jour respectivement). Chute de pression artérielle, particulièrement la pression artérielle diastolique à la dose élevée. Sur toute la période de traitement, la chute moyenne de la PAD (mesurée en mmHg) comparativement aux groupes témoin a été : <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>1,5 h après l'administration</td> <td>24 h après l'administration</td> </tr> <tr> <td>Mâles</td> <td>-22 %</td> <td>-17 %</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>-23 %</td> <td>-17 %</td> </tr> </table>		1,5 h après l'administration	24 h après l'administration	Mâles	-22 %	-17 %	Femelles	-23 %	-17 %
	1,5 h après l'administration	24 h après l'administration												
Mâles	-22 %	-17 %												
Femelles	-23 %	-17 %												

PAD : pression artérielle diastolique; S- : diète à faible teneur en sodium

N : diète à teneur normale en sodium; S+ : diète à forte teneur en sodium

Effets carcinogènes

Aucune indication de carcinogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les souris B6 C3 F1 traitées par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de perindopril erbumine.

Aucune indication de carcinogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les rats Fischer 344 traités par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de perindopril erbumine.

Au moins un inhibiteur de l'ECA a causé une augmentation du nombre de cellules tubulorénales acidophiles et de la fréquence d'oncocytomes chez les rats. On ignore si les inhibiteurs de l'ECA peuvent avoir le même effet chez l'humain. Il est toutefois rare que les cellules acidophiles

évoluent en oncocytes chez les humains et, lorsque le phénomène se produit, il est considéré comme étant bénin.

Effets mutagènes

Les études avec le perindopril erbumine n'ont pas révélé de mutation génique (test de AMES et test des cellules du lymphome chez les souris), de mutation chromosomique (test de clastogénicité *in vivo* et *in vitro* et test du micronoyau) dans les procaryotes et les eucaryotes, ni de changements primaires au niveau de l'ADN de la levure (test de conversion génétique).

Toxicité reproductive et développementale

Études de fertilité

Les études ont été menées en administrant le perindopril erbumine par la voie orale. Les études pivots sont présentées dans les tableaux suivants.

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au GR7	PO	<p>Mâles : réduction de la croissance sans trouble de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin était de -30 %, -36 %, -35 % pour les groupes à 1, 3, 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Femelles : réduction de la croissance à la dose élevée. Durant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -10 % à -26 %. Durant la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain de poids moyen comparativement au témoin a été de -23 %, -21 % et -48 % dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corps jaunes a varié de 9,4 (-15 % comparativement au groupe témoin) à 10,0 (-9,9 %).</p> <p>Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.</p>
Rat (Wistar)	30 M + 30 F	0, 1, 2, 4 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au GR20 ou jusqu'à la mise bas.	PO	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement comparativement à 97 % dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites aux doses moyennes et élevées (le pourcentage d'accouplement efficace des femelles reproductrices G0 dans les 2 groupes à plus fortes doses a été 0,97 et 0,93 respectivement comparativement à 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles. Les foetus des mères traitées avec la dose élevée ont présenté une incidence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe témoin) et de retard</p>

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
				<p>d'ossification du sternum (18 %, 20 %, 38 % dans les 3 groupes traités respectivement), mais sans effet tératogène.</p> <p>Le taux de mortalité des petits de G1 était plus élevé à forte dose (le taux de mortalité à la naissance n'a pas été affecté par le traitement; il était de 0 % dans les groupes à plus faibles doses et 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoin; le taux de mortalité entre J1 et J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 %, 5,4 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin) et leur croissance et développement physique ont été retardés. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G1, la gestation des femelles G1 et les caractéristiques des petits G2.</p>

GR (n) = jour de grossesse; G = génération; J = jour

Études de tératogénicité

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Souris (NRMI)	De 31 à 37 F inséminées	0; 1; 4,5; 20 de GR6 à GR15	PO	Mise à part une légère, quoique non significative, baisse de poids des mères traitées avec la dose élevée entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (comparativement au groupe témoin : -14,9 %), aucune anomalie, et plus particulièrement, aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée.
Rat (Wistar)	25 F traitées	0, 1, 4, 16 de GR6 à GR7	PO	<p>Mères : augmentation de la consommation d'eau (durant la première semaine de traitement, augmentation moyenne de +4,0 g, +5,0 g et +3,9 g/jour pour les groupes à 1, 4, 16 mg/kg/jour respectivement, soit +567 %, +733 % et +550 % comparativement au groupe témoin; durant la seconde semaine de traitement, l'augmentation de consommation d'eau était de +39 %, +42 % et +165 % comparativement au groupe témoin dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>Le développement intra-utérin des foetus n'a pas changé bien qu'il y ait eu une plus forte incidence d'hydronéphrose qui semblait être liée à la dose (2 cas avec les doses faibles et intermédiaires; 5 cas avec la dose élevée) et un retard d'ossification dans le groupe à dose élevée seulement (c.-à-d. 11,5 %, 15,5 %, 21,1 % dans les 3 groupes traités respectivement, comparativement à 11,6 % dans le groupe témoin. Aucun signe de tératogénicité.</p>
Lapin (Néo- Zélandais)	Contrôle C1 : 18 F Contrôle C2 : 27 F Traités : 18 F 27 F 24 F	Eau sans NaCl : 0 Eau avec 0,9 % NaCl : 0 0,5 1,5 5,0 De GR6 à GR18	PO	Dans ces conditions, il n'y a pas eu de toxicité maternelle ni d'effet embryotoxique ou tératogène sur les fœtus. Une légère augmentation de pertes post-implantation (c.-à-d. 21,2 % comparativement à 11 % dans le groupe témoin.
Singe (macaque de Buffon)	10 F enceintes 12 F	0 1 4	PO	2 animaux dans chaque groupe sont morts suite à des épisodes de diarrhée.

	enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes	16 De GR 20 à GR 50		À 16 mg/kg, la toxicité maternelle a entraîné une baisse de la consommation d'eau (-45 % comparativement au groupe témoin) durant la période de traitement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus.
--	---	---------------------------	--	--

GR (n) = ne jour de grossesse

Aucun effet tératogène n'a été révélé avec le perindopril lors des études avec les rats, souris, lapins et macaque de Buffon enceintes. Sur une base de mg/m², les doses utilisées lors de ces études représentaient 6 fois (chez les souris), 670 fois (chez les rats), 50 fois (chez les lapins) et 17 fois (chez les macaques de Buffon), la dose maximale recommandée chez l'homme (en se basant sur une adulte de 50 kg). Sur une base de mg/kg, ces multiples représentent 60 fois (chez les souris), 3,750 fois (chez les rats), 150 fois (chez les lapins) et 50 fois (chez les macaques de Buffon), la dose maximale recommandée chez l'homme

Études postnatales

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 F accouplées/groupe	0 1 2 3 1 fois/jour 7 jours/semaine De PC 15 à PP 21	PO	À la dose élevée, diminutions faibles mais significatives de la consommation de nourriture (chez les femelles (F0), la diminution de la consommation de nourriture variait de -3,8 % à -9,3 % comparativement au groupe témoin). Tous les autres paramètres reliés aux mères ou aux petits sont demeurés inchangés.
Rat (Wistar)	4 groupes 25 F 25 F 25 F 25 F	0 1 4 16 teneur en sodium dans la nourriture des rats : 0,65 g.kg.-1 1 fois/jour 7 jours/semaine de GR 17 jusqu'au sacrifice	PO	Aux doses intermédiaires et élevées, une toxicité maternelle a été observée à la fin de la gestation et a causé une baisse de la consommation de nourriture (24,1 g/jour, 22,0 g/jour et 20,5 g/jour dans les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, c.-à-d. -4 %, -12 %, -18 % comparativement au groupe témoin) et un gain de poids (c.-à-d. -3,7 g et +1,6 g dans les groupes traités respectivement comparativement à +9,1 g dans le groupe témoin). La dystocie a causé le décès de 4 F durant la mise bas à la dose élevée. Il y a aussi eu significativement moins de nouveau-nés aux 3 doses (c.-à-d. à la naissance, le taux de mortalité était de 0,4 % chez les nouveau-nés des femelles du groupe témoin et 3,2 %, 4,5 % et 2,3 % chez les nouveau-nés des femelles des groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), bien que le poids moyen des petits G1 soit demeuré le même. Durant la période de lactation, les doses intermédiaires et élevées ont entraîné une réduction du gain pondéral liée à la dose chez les mères G0 (c.-à-d. un gain de poids de +36,9 g, +24,2 g, +17,3 g et +8,4 g pour le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit -34 %, -53 %, -77 % respectivement comparativement au groupe témoin), et pour les petits G1 (c.-à-d. un gain pondéral durant cette période de +35,5 g, +36,1 g, +28,6 g et +22,8 g dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit +1,7 %, -19 %, -36 % respectivement comparativement au groupe témoin), avec une augmentation de la mortalité postnatale (c.-à-d. l'indice de viabilité à la fin du traitement était de 0,95, 0,87, 0,79 et 0,43 dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement). À la

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
				dose la plus forte, il y a eu un retard du développement physique et comportemental chez les petits G1 (c.-à-d. le pourcentage de succès pour le test de détachement du pavillon de l'oreille sur LA2 était de 56 %, 24,5 % et 0 % pour le témoin et les groupes à 1 et 16 mg/kg/jour respectivement), une réduction de la fertilité des mères G1 (déterminée par le pourcentage de femelles gestantes par rapport aux femelles accouplées, soit 100 % dans le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour et 95 % et 74 % dans les groupes à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), la présence de polyurie chez les animaux G1 (mâles : le volume urinaire était de 16,9 mL/24 h dans le groupe témoin comparativement à 37,4 mL/24 h pour le groupe à 16 mg/kg/jour, soit une augmentation de 121 %) et de lésions rénales chez les parents G1 (néphropathies diffuses observées chez 5 % des mâles dans le groupe à 1 mg/kg/jour et chez 25 % des femelles et 60 % des mâles à la plus forte dose; incidence de reins en éponge de 20 % et 15 % chez les mâles et les femelles respectivement dans le groupe à la plus forte dose). Cependant, tous ces effets ont disparus dans la génération G2.
Rat (Wistar)	2 groupes : 8 F accouplées 18 F accouplées	0 16 Teneur en sodium dans la nourriture des rats : 1,9 g.kg-1 Une fois/jour 7 jours/semaine De GR 17 jusqu'au sacrifice des mères	PO	Dans ces conditions de teneur en sodium dans la nourriture, le produit s'est avéré beaucoup moins toxique que dans l'étude précédente : bien que la croissance des mères ait été plus lente à la fin de la période de gestation (gain pondéral de +33,6 g dans le groupe témoin comparativement à +27,9 g dans le groupe traité, soit -17 %), il est devenu similaire au contrôle durant la période de lactation. Le nombre moyen de petits par portée était plus faible (c.-à-d. 12,8 % par femelle dans le groupe témoin comparativement à 11,2 % dans le groupe traité) et le taux de mortalité postnatale était 10 fois plus élevé, bien que le poids et la production d'urine des petits G1 aient été normaux et que les lésions rénales observées aient été les mêmes que ce qu'on observe normalement chez cette lignée de rat.

PC (n) = n^e jour post-coïtus

PP (n) = n^e jour post-partum

GR (n) = n^e jour de grossesse

G = génération

RÉFÉRENCES

1. Atkinson J. Perindopril. Cardiovascular Drug Reviews 1992;10(4):446-471
2. Chrysant SG, Mc Donald RH, Wright JT, Barden PL, Weiss RJ. Perindopril as monotherapy in hypertension: a multicenter comparison of two dosing regimens. Clin Pharmacol Ther 1993;53(4):479-484.
3. Degaute JP, Leeman M, Desche P. Long-term acceptability of perindopril: European multicenter trial on 856 patients. Am J Med 1992;(suppl 4B):84S-90S.
4. Denolle T, Renucci JF, Poggi L. 47 351 hypertendus traités par Coversyl en médecine générale pendant 1 an. Rev Prat Med Gen 1993;7(212 suppl):5-34.
5. Desché P, Antony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Results of a long-term open study in 320 patients. Am J Cardiol 1993;71:61E-68E
6. Devissaguet JP, Ammoury N, Devissaguet M, Perret L. Pharmacokinetics of perindopril and its metabolites in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol 1990; 4:175-189.
7. Dratwa M, Sennesael J, Taillard F, Baguet F, Suc JM, Lins RL, Lameire N. Long term tolerance of perindopril in hypertensive patients with impaired renal function. J Cardiovasc Pharmacol 1991;18(suppl 7):S40-S44.
8. Harrap SB, Nicolaci JA, Doyle AE. Persistent effects on blood pressure and renal haemodynamics following chronic angiotensin converting enzyme inhibition with perindopril. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986;13:753-765
9. Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure J-P. Efficacy and acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Am Heart J 1993;(3 part 2):798-806
10. Louis WJ, Conway EL, Krum H, Workman B, Drummer OH, Lam W, Phillips P, Howes LG, Jackson B. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril, cilazapril and enalapril. Clin Exp Pharmacol Physiol 1992;19(suppl 19): 55-60
11. Speirs C, Wagniard F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol 1998;46:63-70
12. Todd PA, Fitton A. Perindopril - A review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1991;42(1):90-114
13. ^{Pr}COVERSYL[®], SERVIER CANADA INC., monographie de produit en date du : Février 27, 2018, numéro de contrôle : 212086.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE

Comprimés de perindopril arginine

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. Discutez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre état de santé et traitement et demandez-leur de vous faire part de toute nouvelle information concernant MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'hypertension (**pression artérielle élevée**) légère à modérée.
- traiter l'**insuffisance cardiaque congestive** légère à modérée, en association avec d'autres médicaments.
- **réduire le risque cardiovasculaire** chez les patients atteints d'hypertension (pression artérielle élevée) et/ou chez les patients ayant subi une crise cardiaque et atteints d'une maladie coronarienne stable.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -PRIL ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la contrôler. Il est donc important de continuer de prendre MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE de façon régulière, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE si vous :

- êtes allergique au perindopril arginine ou à l'un des ingrédients non médicamenteux qui entrent dans la composition du produit.
- avez déjà eu une réaction allergique (angio-œdème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, après avoir pris un inhibiteur de l'ECA ou pour une cause inconnue. Assurez-vous de dire à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est déjà arrivé.

- prenez un médicament qui contient l'association sacubitril / valsartan, en raison d'un risque accru de réaction allergique grave qui cause une enflure du visage ou de la gorge (angio-œdème) lorsqu'il est administré avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE;
- prenez déjà un médicament pour baisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène (p. ex., Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- avez été diagnostiqué comme ayant un angio-œdème héréditaire : un risque augmenté, transmis de génération en génération, de faire une réaction allergique; celle-ci peut être déclenchée par différents facteurs tels qu'une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé.
- allaitez; MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE passe dans le lait maternel.
- êtes intolérant(e) au lactose ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose;
 car le lactose est l'un des ingrédients non médicamenteux de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE
- êtes sous dialyse ou tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE pourrait ne pas vous convenir;
- avez des troubles rénaux liés à une réduction importante de l'approvisionnement en sang du rein (sténose de l'artère rénale).

L'ingrédient médicamenteux est :

Perindopril arginine

Les ingrédients non médicamenteux sont :

AD&C bleu n°1 (5 mg et 10 mg), oxyde de fer jaune (5 mg et 10 mg), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, alcool polyvinylique, povidone, laque d'aluminium jaune de quinoléine (5 mg et 10 mg), silice, glycolate d'amidon sodique, lécithine de soya, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse
MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE ne doit pas être utilisé**

pendant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE si vous :

- êtes allergique à un médicament utilisé pour faire baisser la pression artérielle, quel qu'il soit;
- avez récemment subi ou allez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- prenez un médicament qui contient de l'aliskirène (p. ex., Rasilez) pour baisser votre pression artérielle; il est déconseillé de prendre MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE en même temps que ce type de médicament;
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA); on reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN »;
- êtes diabétique ou souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes sous dialyse;
- êtes déshydraté(e) ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- prenez un succédané de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétique, comprimés pour « éliminer l'eau »);
- suivez un régime restrictif en sel;
- recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium);
- avez moins de 18 ans;
- suivez un traitement d'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (visant à baisser le taux sanguin de cholestérol LDL);
- avez un lupus érythémateux disséminé (LED);
- avez une maladie de peau connue sous le nom de « sclérodémie » ou « peau dure » (épaississement de la peau).
- avez des taux anormalement élevés d'une hormone appelée aldostérone dans le sang (aldostéronisme primaire).

Vous pourriez devenir sensible au soleil durant le traitement par MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous allez subir une intervention chirurgicale et qu'un anesthésique va vous être administré, assurez-vous de dire à votre

médecin ou à votre dentiste que vous prenez MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE.

Conduite et utilisation de machines : Avant de faire des tâches qui peuvent nécessiter une vigilance particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. Des étourdissements, vertiges ou un évanouissement peuvent survenir après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE comme la plupart des médicaments, peut interagir avec d'autres médicaments administrés simultanément. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous sont prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE :

- les médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique tels les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétique, comprimés pour « éliminer l'eau »);
- l'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte;
- les antidiabétiques, dont l'insuline, les gliptines et les hypoglycémifiants oraux;
- le baclofène (un relaxant des muscles squelettiques);
- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, dont les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »), les médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex., Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- l'estramustine (utilisé pour le traitement du cancer);
- le lithium, utilisé dans le traitement des troubles bipolaires;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, p. ex., l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les autres médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle, dont les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »); lorsqu'ils sont utilisés en association avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE, ils peuvent abaisser de manière excessive la pression artérielle;
- les vasodilatateurs, dont les dérivés nitrés (produits qui provoquent la dilatation des vaisseaux sanguins);
- la digoxine (un médicament pour le cœur).
- le procainamide, utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers;

- le sulfate de dextran, un liquide spécial injecté par voie intraveineuse pour corriger une hypotension (basse pression artérielle) mettant la vie en danger;
- la gentamicine, un antibiotique;
- les antidépresseurs tricycliques;
- les anesthésiques;
- les médicaments utilisés pour les troubles mentaux;
- le traitement des allergies aux abeilles et aux guêpes;
- les sels d'or pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde;
- la triméthoprime (pour le traitement des infections);
- le tacrolimus (pour le traitement des maladies auto-immunes ou à la suite d'une transplantation chirurgicale).
- les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre. Leur association avec MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE n'est pas recommandée;
- le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE exactement comme il vous l'a été prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure à tous les jours.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau le **matin**. Il est recommandé de les prendre avant un repas.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose doit être individualisée et ajustée chez les patients âgés et les patients souffrant de maladie des reins.

Pression artérielle élevée

Pour les patients qui ne prennent pas de diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)

Dose initiale habituelle : 5 mg, 1 fois par jour.

Dose d'entretien habituelle : de 5 à 10 mg, 1 fois par jour.

Votre médecin surveillera votre pression artérielle. Si celle-ci est élevée au cours des heures qui précèdent la prise de votre dose, il pourrait être nécessaire de passer au schéma à 2 fois par jour.

Pour les patients qui prennent des diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)

Votre médecin pourra vous demander de cesser de prendre votre diurétique pendant 2 à 3 jours, lorsque vous prendrez vos premières doses de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE. Votre médecin déterminera la dose de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE qui vous convient le mieux. La dose initiale pourrait être de 2,5 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose initiale devrait être fixée à 2,5 mg, 1 fois par jour. Au besoin, votre médecin augmentera la dose à

5 mg par jour, puis à 10 mg en une ou deux prises, selon votre fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

Dose initiale habituelle : 2,5 mg, 1 fois par jour.

Dans la plupart des cas, la dose pourra être augmentée à 5 mg, 1 fois par jour. Chez les patients âgés, la dose habituelle est prescrite.

Réduction du risque cardiovasculaire

Dose initiale habituelle : 5 mg, 1 fois par jour pendant 2 semaines.

Dose d'entretien habituelle : 10 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose initiale devrait être de 2,5 mg une fois par jour pendant la première semaine, suivie de 5 mg une fois par jour pendant la deuxième semaine et de 10 mg par jour par la suite si tolérée, comme dose d'entretien habituelle. Le médecin doit ajuster la posologie à intervalles de 2 à 4 semaines au minimum.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE, consultez immédiatement votre médecin, infirmière, pharmacien, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose de MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE durant la journée, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- les étourdissements;
- la somnolence, la fatigue et la faiblesse;
- la toux (souvent décrite comme sèche et irritante généralement aggravée la nuit ou en position couchée), infection des voies respiratoires supérieures;
- l'éruption cutanée;
- les maux de tête, les bourdonnements d'oreilles;
- les douleurs abdominales, les nausées, la mauvaise digestion, la diarrhée;
- les douleurs au dos;
- la perte du goût ou un goût métallique dans la bouche.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous atteint gravement, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

MYLAN-PERINDOPRIL ARGININE peut donner des résultats anormaux de tests sanguins. Votre médecin décidera quand vous faire passer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Angine : douleur à la poitrine			✓
	Palpitations : battements de cœur irréguliers	✓		
	Toux persistante		✓	
	Augmentation du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		✓	
Peu	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	
	Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	✓		
	CÈdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds	✓		
	Dépression : sentiment de tristesse, désintérêt pour les activités habituelles, changement du poids et troubles du sommeil	✓		
	Réaction			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
fréquent	allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (angio-œdème)			
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, maux et symptômes rappelant ceux de la grippe			✓
	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse			✓
	Problèmes de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue			✓
	Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
	Infarctus du myocarde : crise cardiaque, douleur à la poitrine			✓
	Accident vasculaire cérébral (AVC) / crise cardiaque :			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.			
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
difficulté à parler, vision troublée, affaissement du visage			
Dysfonction érectile	✓		
Problèmes de circulation sanguine	✓		
Douleurs abdominales graves avec ou sans nausées ou vomissements		✓	
Irritation inhabituelle de la peau	✓		
Troubles de l'humeur	✓		
Troubles du sommeil	✓		
Pemphigus : formation d'une grappe de cloques sur la peau			✓
Rare	Aggravation du psoriasis	✓	
Très rare	Inflammation du pancréas : douleurs abdominales qui persistent et s'aggravent en position couchée, nausées et vomissements (pancréatite)		✓
	SIADH (Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) : urines concentrées (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.			
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
(convulsions) pouvant s'expliquer par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Perindopril Arginine.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Perindopril Arginine, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les

médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), ou en téléphonant le 1-844- 596-9526.

Ce feuillet a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : mars 01, 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca