

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ARCOSYL[®] PLUS LD**

comprimés pelliculés à **2,5 mg / 0,625 mg**

Pr **ARCOSYL[®] PLUS**

comprimés pelliculés à **5 mg / 1,25 mg**

comprimés pelliculés à **10 mg / 2,5 mg**

(perindopril arginine / indapamide)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / diurétique

SERVIER CANADA INC.
235, Boulevard Armand Frappier
Laval (Québec) H7V 4A7

Numéro de contrôle de la soumission :
213434

Date d'approbation initiale :
24 octobre 2008

Date de révision :
5 juin 2018

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	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	32
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
CONSERVATION ET STABILITÉ	39
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	41
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
TOXICOLOGIE	55
RÉFÉRENCES.....	69
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	70

Pr ARCOSYL® PLUS LD – comprimés pelliculés à 2,5 mg / 0,625 mg
Pr ARCOSYL® PLUS – comprimés pelliculés à 5 mg / 1,25 mg et à 10 / 2,5 mg

(perindopril arginine/ indapamide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/ teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés : 2,5 mg / 0,625 mg 5 mg / 1,25 mg 10 mg / 2,5 mg	Dioxyde de titane, glycérol, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 6000, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ARCOSYL® PLUS LD (perindopril arginine/ indapamide) est indiqué pour le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

ARCOSYL® PLUS (perindopril arginine/ indapamide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association convient.

ARCOSYL® PLUS n'est pas indiqué comme traitement de première intention. Les patients chez qui l'administration concomitante du perindopril et de l'indapamide est instaurée s'exposent à une hypotension symptomatique (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique](#)).

L'adaptation posologique doit se faire séparément pour chacune des composantes de l'association. Si la posologie requise d'après cette adaptation posologique correspond aux concentrations fixes d'ARCOSYL® PLUS, l'usage de ce dernier peut se révéler plus commode pour le patient. Si une adaptation posologique est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer les deux composantes séparément (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité et l'efficacité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS HD en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter ces affections.

Gériatrie (> 65 ans)

Bien que la réponse de la pression artérielle et le profil d'innocuité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS aient été comparables chez les patients > 65 ans et les plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS (perindopril arginine à 10 mg/ indapamide à 2,5 mg) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] = 30-59 mL/min/1,72 m²).

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (perindopril arginine/ indapamide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir [Présentation, composition et conditionnement](#);
- chez les patients ayant une hypersensibilité à d'autres dérivés sulfamidés;
- chez les patients présentant un angio-œdème héréditaire/ idiopathique ou des antécédents d'angio-œdème liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#));
- chez 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).
- chez les femmes qui allaitent (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent](#)).
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,72 m²);
- chez les patients atteints d'hypokaliémie;
- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave;
- chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique;
- association avec des médicaments autres que des antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#));
- chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp car ARCOSYL[®]

PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS contiennent du lactose (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/ Résistance](#));

- association avec le sacubitril/ le valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème;
- association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) et Rénal](#) 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](#));
- chez les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ;
- chez 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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS 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 ARCOSYL[®] PLUS.

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, de façon globale, 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. 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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS 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 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement de l'angio-œdème progressif doit être énergique. 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 épisodes d'œdème peuvent être 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 [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 [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'instauration 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 tomодensitométrie ou l'échographie de la région abdominale ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu 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.

Système cardiovasculaire

Hypotension

Le perindopril peut causer une hypotension symptomatique. Lors d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis, le perindopril a été associé à une hypotension chez 0,3 % des patients souffrant d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont par ailleurs été signalés chez 0,8 % de sujets additionnels. L'hypotension est plus probable après l'administration de la première ou de la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci, de même que chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou une fonction rénale altérée. Il convient de corriger la déplétion volumique et/ou sodique avant l'instauration du traitement par le perindopril (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut provoquer une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Étant donné la possibilité d'une chute de la pression artérielle chez ces patients, le traitement par ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit être commencé sous surveillance médicale très étroite, et les patients doivent être suivis de près pendant les 2 premières semaines du traitement.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication au traitement par ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS, lequel peut habituellement se poursuivre sans problème après la hausse de la pression artérielle sous l'effet de l'augmentation de la volémie. Si l'hypotension revient, il convient d'interrompre l'administration d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS.

Sténose aortique ou de la valve mitrale / myocardiopathie hypertrophique

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une sténose de la valve mitrale et une

obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique. Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA, peut augmenter le risque d'une diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique, étant donné que la post-charge ne régresse pas suffisamment chez ces patients. Les vasodilatateurs peuvent avoir tendance à faire chuter la pression diastolique et donc la pression coronarienne, sans pour autant réduire 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 la composante perindopril arginine d'ARCOSYL[®] PLUS LD / ARCOSYL[®] PLUS, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) 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 d'ARCOSYL[®] PLUS LD / ARCOSYL[®] PLUS en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant la composante perindopril arginine d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS, 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 d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Hématologie

Neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/ anémie

Des cas de neutropénie/ agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Il est cependant rare qu'une neutropénie s'installe chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Une extrême prudence est de mise lors de l'emploi du perindopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide) ou ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante.

Certains de ces patients développent des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Une surveillance périodique des globules blancs est conseillée lors de l'emploi du perindopril chez de tels patients, et ceux-ci doivent être avisés de signaler tout signe d'infection (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#), [Surveillance hématologique](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

Hépatique

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à l'apparition d'un syndrome qui se manifeste par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure inexpliqué. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concomitamment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en présence de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne cèdent pas à la prise d'antihistaminiques. Dans de tels cas, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseur.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients sous inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé 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. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse a permis d'éviter la survenue de telles réactions.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée menaçant le pronostic vital pendant un traitement de désensibilisation au moyen du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes) chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. 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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Métabolisme

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium. Cela dit, au terme d'un traitement de 6-8 semaines par l'indapamide à la dose de 1,25 mg et dans les études au long cours menées auprès de patients hypertendus soumis à des doses supérieures, les concentrations sériques de calcium n'avaient augmenté que légèrement avec l'indapamide. Un traitement prolongé par des agents pharmacologiquement apparentés à l'indapamide peut, à de rares occasions, être associé à une hypercalcémie et à une hypophosphatémie secondaires à des modifications physiologiques de la glande parathyroïde. Cependant, les complications courantes de l'hyperparathyroïdie telles que la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcération gastroduodénale n'ont pas été observées.

Il faut cesser le traitement avant de procéder aux épreuves de fonction parathyroïdienne. À l'instar des thiazides, l'indapamide peut abaisser les concentrations sériques d'iode lié aux protéines en l'absence de signes de perturbation thyroïdienne. L'effet antihypertensif du médicament peut être accru chez le patient ayant subi une sympathectomie.

Autres paramètres métaboliques

Il faut également procéder au dosage de l'azotémie, de l'uricémie et de la glycémie en cours de traitement.

Une hyperuricémie est possible pendant un traitement par l'indapamide. De rares cas de goutte ont été signalés. Il convient de surveiller les concentrations sanguines d'acide urique, en particulier chez les patients ayant des antécédents de goutte, qui doivent continuer à recevoir un traitement approprié.

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 au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'administration de perindopril peut inhiber la formation d'angiotensine II qui, sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension considérée comme attribuable à ce mécanisme survient, il est possible de la corriger par une expansion volumique (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions Médicament-Médicament](#)).

Rénal

Insuffisance rénale

Des changements de la fonction rénale sont à prévoir par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) chez les individus qui y sont prédisposés.

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant la composante perindopril arginine d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS, 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 [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

ARCOSYL[®] PLUS (10 mg/2,5 mg) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)), et la dose initiale d'ARCOSYL[®] PLUS LD (2,5 mg/ 0,625 mg)/ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/ 1,25 mg) doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine puis selon la réponse du patient au traitement. Une surveillance périodique des taux de potassium et de créatinine doit faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme ceux qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale, une sténose artérielle rénale unilatérale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive, et rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez ces patients prédisposés, l'emploi concomitant d'un diurétique peut accroître le risque encore davantage.

Patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale

Dans les essais cliniques menés auprès de patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale, l'azote uréique du sang et la créatinine sérique ont augmenté chez 20 % des sujets. L'expérience acquise avec les inhibiteurs de l'ECA donne à penser que ces augmentations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez de tels patients, il convient de surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement et d'éviter les inhibiteurs de l'ECA en cas de sténose artérielle rénale confirmée ou présumée.

L'administration d'un inhibiteur de l'ECA en présence d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou d'une sténose de l'artère rénale irriguant un rein unique peut provoquer une insuffisance rénale aiguë. Elle peut aussi entraîner une insuffisance rénale chez les patients ayant subi une

greffe de rein qui présentent une sténose de l'artère irriguant ce dernier. On croit que la sténose artérielle rénale réduit la pression dans l'artériole afférente du glomérule, et que la pression hydrostatique transglomérulaire est dès lors maintenue par la contraction de l'artériole efférente provoquée par l'angiotensine II. La prise d'un inhibiteur de l'ECA entraîne la dilatation de l'artériole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire, d'où le risque d'insuffisance rénale. Elle peut aussi précipiter l'occlusion thrombotique d'une artère rénale déjà sténosée.

Des hausses habituellement mineures et passagères de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients hypertendus qui ne présentaient pas de vasculopathie rénale préexistante apparente. La probabilité de telles hausses est plus grande chez les patients qui prennent un diurétique en concomitance de même que chez ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de perindopril, du diurétique ou des 2 composantes, et même, dans certains cas, d'abandonner l'un ou l'autre ou encore les 2 composantes. On doit toujours évaluer la fonction rénale chez les patients hypertendus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si le traitement par un inhibiteur de l'ECA entraîne une détérioration de la fonction rénale, il est probable qu'un autre inhibiteur de l'ECA précipite celle-ci. Dans de telles circonstances, il serait préférable d'opter pour une autre classe d'antihypertenseurs chez ces patients. Les patients présentant une artériopathie rénale unilatérale posent un problème particulier étant donné que le dosage de l'urée du sang et de la créatinine sérique ne rend pas nécessairement compte de la détérioration de la fonction rénale.

Protéinurie

Certains inhibiteurs de l'ECA sont associés à la survenue (jusqu'à 0,7 %) d'une protéinurie (< 1 g/24 h) et/ou à une détérioration de la fonction rénale chez les patients qui présentaient une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : âge avancé, maladie rénale préexistante, traitement concomitant avec un diurétique d'épargne potassique ou administration d'autres diurétiques à dose élevée, réserve cardiaque limitée ou prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le perindoprilate, la forme active du perindopril, peut être éliminé par dialyse (clairance = 70 mL/min).

Déséquilibre hydro-électrolytique

Les modifications électrolytiques observées avec l'indapamide peuvent s'avérer graves. La dose maximale recommandée de 2,5 mg/jour ne doit pas être dépassée.

Une hypokaliémie peut survenir et entraîner faiblesse, crampes et dysrythmies cardiaques. L'hypokaliémie se révèle particulièrement dangereuse chez les patients sous digitaliques, puisqu'elle peut aggraver des arythmies cardiaques graves ou mortelles. L'hypokaliémie est fréquente avec les diurétiques. Une surveillance des électrolytes s'impose tout particulièrement chez les patients pouvant être plus sujets à l'hypokaliémie, tels ceux qui souffrent d'arythmie cardiaque ou qui reçoivent des glucosides cardiotoniques en concomitance.

Les sujets qui présentent un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, comme la bradycardie, est un facteur qui favorise la survenue de troubles du rythme graves, notamment des torsades de pointe, qui peuvent avoir une issue fatale.

Les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Il faut interrompre l'administration d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS si l'azotémie et l'oligurie s'intensifient pendant le traitement.

On doit suivre de près les patients sous indapamide afin de déceler tout signe et symptôme de déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie), et assurer une surveillance étroite des électrolytes sériques. L'hypokaliémie est plus fréquente en cas de prise concomitante d'un stéroïde ou d'ACTH, et d'un apport inadéquat en électrolytes. Il convient de mesurer les concentrations sériques de potassium à intervalles réguliers. Le premier dosage des taux de potassium plasmatique doit avoir lieu au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement. Il faut administrer des suppléments de potassium au besoin.

Les signes d'un déséquilibre électrolytique sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, tachycardie et modifications de l'ECG.

Équilibre potassique

Hypokaliémie

Lors d'études cliniques ayant porté sur l'association perindopril/indapamide, on a observé des cas d'hypokaliémie (concentrations sériques de potassium < 3,4 mmol/L) liée à la dose administrée. Il convient d'administrer des suppléments de potassium pendant le traitement.

Hyperkaliémie

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé une hyperkaliémie (concentrations sériques de potassium > 5,5 mmol/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par l'association perindopril/indapamide. 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. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents incluant notamment la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, ainsi que l'usage concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium ou de tout autre médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex., aliskirène, AINS, héparine, cyclosporine, tacrolimus, triméthoprime et y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), qui doivent être utilisés avec prudence, voire ne pas être utilisés, avec l'association perindopril-indapamide. L'emploi de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium peut faire augmenter significativement le taux sérique de potassium, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, voire mortelles (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)).

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

On a signalé une toux sèche, irritante et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par le perindopril ou la diminution de la dose. Il faut en tenir compte dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

La toux, qui est souvent aggravée en position couchée ou pendant la nuit, est plus fréquente chez les femmes (2/3 des cas rapportés). Elle pourrait être imputable à une réactivité bronchique accrue. La fréquence plus élevée de la toux observée chez les non-fumeurs pourrait s'expliquer par la tolérance supérieure des fumeurs à cette dernière.

La toux résulte fort probablement d'une stimulation du réflexe tussigène pulmonaire par les kinines (bradykinine) et/ou les prostaglandines, qui s'accumulent du fait de l'inhibition de l'ECA. Si elle devient intolérable, on peut tenter de faire passer le patient à un autre inhibiteur de l'ECA, mais cette stratégie ne garantit pas que la toux ne reviendra pas. Dans les cas graves, il peut être nécessaire de passer à une autre classe médicamenteuse.

Sensibilité/ résistance

Comme ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS contiennent du lactose, ils ne doivent pas être administrés aux porteurs des troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en lactase de Lapp (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si une réaction de photosensibilité apparaît pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau](#)). Si une nouvelle administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Peau

Réactions dermatologiques

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions prurigineuses et maculopapuleuses et, parfois, une photosensibilité ont été signalées par suite de l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois graves (éruptions lichénoïdes, psoriasis, éruptions cutanées s'apparentant au pemphigus, rosacée, 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.

Des réactions dermatologiques indésirables graves, dont certaines se sont accompagnées de manifestations générales, ont été signalées dans de rares cas par suite de l'emploi de l'indapamide. La majorité d'entre elles se sont estompées dans les 14 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement avec l'indapamide (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lupus érythémateux

On a signalé l'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par des dérivés sulfamidés. Il faut garder cette possibilité en tête lors de l'emploi de l'indapamide, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut être associée à une morbidité et à une mortalité fœtales et néonatales. L'administration d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'une grossesse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales et néonatales incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort.

On a également signalé un cas d'oligoamnios, résultant vraisemblablement de la diminution de la fonction rénale fœtale associé à des contractures des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

On a en outre rapporté des cas de prématurité et de persistance du canal artériel, ainsi que d'autres malformations cardiaques structurales et des malformations neurologiques après une exposition à un inhibiteur de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Pour corriger une hypotension et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse; cependant, ces interventions ne sont pas associées à un avantage clinique significatif, si l'on se fie au peu d'expérience acquise. Le perindoprilate, forme active du perindopril, peut être éliminé par hémodialyse (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières – Insuffisance rénale](#)).

Données chez les animaux : Voir la [Partie II – Renseignements scientifiques – TOXICOLOGIE, Études de tératologie](#).

Femmes qui allaitent

Des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA ont été décelées dans le lait humain. L'administration d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par insuline, il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ces médicaments dans ce groupe d'âge.

Gériatrie (>65 ans)

Bien que la réponse de la pression artérielle et le profil d'innocuité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS aient été comparables chez les patients de plus de 65 ans et les plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

Patients dont la fonction hépatique est altérée

Une hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestatique) et une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenues pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques pré-existantes. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont été réversibles lors de l'arrêt du traitement.

On a également signalé une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique avec le perindopril (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si un patient recevant ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS présente des symptômes inexplicables, en particulier pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de le soumettre à une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et à tout autre examen pertinent. Au besoin, l'arrêt du traitement par ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit être envisagé.

ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Le cas échéant, il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et surveiller attentivement la réponse du patient ainsi que les effets métaboliques du traitement.

L'emploi d'ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave, puisque les diurétiques peuvent provoquer une alcalose métabolique en cas de déplétion potassique, laquelle pourrait précipiter des épisodes d'encéphalopathie hépatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance hématologique

Une extrême prudence est de mise et il est recommandé de contrôler périodiquement le nombre de globules blancs, lors de l'emploi du perindopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide) ou ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/ anémie](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Surveillance de la fonction rénale

La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale habituelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m²).

Les patients hypertendus qui présentent une sténose artérielle rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. Chez ces patients, il faut surveiller la fonction rénale durant les premières semaines de traitement.

Surveillance du potassium

Si l'on juge approprié une utilisation concomitante des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium, des médicaments associés à des élévations du potassium sérique, ou d'autres inhibiteurs du SRAA, il est recommandé de surveiller régulièrement le potassium sérique et l'urée.

Surveillance du sodium

Il faut vérifier les taux de sodium avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers. Tout traitement diurétique peut entraîner une réduction des taux de sodium, laquelle peut avoir des conséquences sérieuses. La réduction des taux de sodium pouvant être asymptomatique au début, une surveillance régulière est donc essentielle. Cette surveillance doit être plus fréquente chez les personnes âgées et les patients atteints de cirrhose (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [SURDOSAGE](#)).

Contrôles antidopage

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce produit contient de l'indapamide pouvant entraîner une réaction positive lors de contrôles antidopage.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans les essais contrôlés, la fréquence globale des effets indésirables signalés avec le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg et le placebo était comparable. La fréquence globale des effets indésirables signalés avec le perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg s'est révélée semblable à celle qu'on a observée avec le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg. Les effets indésirables en question étaient généralement légers et transitoires, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables cliniques du médicament qui ont été le plus souvent rapportés s'établissaient comme suit :

- Perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg : toux (3,7 %), maux de tête (1,8 %), asthénie (1,3 %), étourdissements (0,9 %) et nausées/vomissements (0,8 %).
- Perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg : toux (3,0%), maux de tête (2,1 %), asthénie (1,6 %), nausées/vomissements (1,5%) et étourdissements (1,2 %).
- Perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg lors des 2 essais cliniques de longue durée (137 patients) : toux (3,9 %) et maux de tête (1,7 %).

Les effets indésirables les plus graves ont été des cas isolés d'aggravation de l'insuffisance cardiaque imputable à une fibrillation auriculaire, d'hyperglycémie s'accompagnant d'insuffisance rénale, de perte de conscience, de colique néphrétique et d'ischémie cérébrale transitoire.

Effets indésirables observés au cours 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité du perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg a été évaluée chez 1974 patients, dont 1898 provenaient d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 745 patients; 659 ont été traités pendant 3 mois, 597 pendant 6 mois, et 385 pendant ≥ 1 an.

L'innocuité du perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg a été évaluée chez 1029 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 492 patients; 444 ont été traités pendant 3 mois, 420 pendant 6 mois, et 245 pendant ≥ 1 an.

L'innocuité du perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg a été évaluée chez 199 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 137 patients au cours de deux essais de 52 semaines, la durée d'exposition moyenne ayant été de 6 ½ mois.

ARCOSYL® PLUS LD et ARCOSYL® PLUS (5 mg/ 1,25 mg)

On a dû cesser le traitement chez 2,3 % des patients sous le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et chez 2,5 % des patients sous le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg, contre 1,5 % des patients sous placebo. Les principales raisons pour lesquelles le traitement par le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg a été arrêté étaient la toux (0,5 % et 0,6 %), les maux de tête (0,4 % et 0,5 %) et les nausées/vomissements (0,4 % et 0,4 %), respectivement.

Les effets indésirables signalés chez $\geq 1,0$ % des patients hypertendus recevant 1 comprimé de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg ou de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg dans les essais contrôlés de courte durée sont énumérés par système ou appareil dans le tableau ci-dessous. Ces effets indésirables, dont la fréquence est demeurée faible, avaient déjà été signalés par suite de l'emploi séparé du perindopril et de l'indapamide dans le traitement de l'hypertension.

Tableau 1 – Effets indésirables d'origine médicamenteuse rapportés chez ≥ 1 % des patients (%)

	Perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0.625 mg (n = 789) %	Perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1.25 mg (n = 1029) %	Placebo (n = 717) %
Organisme entier			
Asthénie	1,0	1,9	2,0
Appareil digestif			
Dyspepsie	0,5	1,1	0,6
Nausées, vomissements	0,1	1,5	0,4
Appareil locomoteur			
Douleur articulaire	1,1	0,4	0,6
Système nerveux			
Maux de tête	2,5	3,7	5,7
Étourdissements	1,3	1,6	0,6
Appareil respiratoire			
Toux	5,4	3,4	2,1
Rhinopharyngite	1,8	0,1	1,5
Infection grippale des voies respiratoires supérieures	0,9	1,5	1,4
Bronchite	1,0	0,7	0,7

Le profil d'innocuité du perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg était comparable chez les patients > 65 ans et les adultes plus jeunes, comme l'ont démontré une étude spécifique contrôlée par placebo, d'une durée de 3 mois, menée auprès de 193 patients traités par le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et une analyse de sous-population ayant porté sur 618 patients âgés qui avaient reçu du perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg dans l'une ou l'autre des études de courte durée. Ces résultats ont été confirmés dans le cadre d'une étude de suivi d'une durée de 1 an menée chez 253 patients âgés : 215 ont été traités pendant 3 mois, 177, pendant 6 mois, et 140, pendant \geq 1 an.

Le profil d'innocuité du perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg était comparable chez les patients > 65 ans et les adultes plus jeunes. Ces résultats ont été confirmés dans une analyse de sous-population ayant porté sur 197 patients âgés qui avaient reçu du perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg dans l'une ou l'autre des études de courte durée et dans une autre analyse de sous-population ayant porté sur 87 patients âgés soumis au perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg dans le cadre d'une étude d'une durée de 1 an.

Les effets indésirables signalés chez \geq 1,0 % des patients hypertendus recevant du perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 correspondaient à ceux qu'on a observés avec le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg ainsi qu'avec le perindopril et l'indapamide administrés séparément dans le traitement de l'hypertension. Dans une étude au long cours menée auprès de 492 patients (traités pendant 3 mois [n = 444], 6 mois [n = 420] ou \geq 1 an [n = 245]), les effets indésirables étaient similaires, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui figurent dans le tableau 1.

Le profil d'innocuité du perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg était comparable chez les patients > 65 ans et les adultes plus jeunes. Cela a été démontré dans une analyse de sous-population ayant porté sur les patients âgés qui avaient reçu du perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg dans le cadre de l'étude de courte durée et des 2 études de longue durée.

Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables signalés chez < 1,0 % des patients traités par le perindopril erbumine / indapamide dans les essais cliniques contrôlés comprennent les suivants :

Organisme entier : ballonnement, douleur thoracique, œdème, épistaxis, malaise, pâleur et bouffées vasomotrices, empoisonnement, pyrexie, tétanie, perte de poids;

Système cardiovasculaire : anomalies de l'ECG, angine de poitrine, troubles du rythme et de la fréquence cardiaques, hypertension, hypotension orthostatique, palpitations, syndrome de Raynaud, syncope et collapsus, tachycardie, insuffisance veineuse;

Peau : dermatite de contact, dermatomycose, eczéma, zona, infection locale de la peau et/ou des tissus sous-cutanés, prurit, éruption cutanée;

Oreilles/ nez/ gorge : coryza, bouchon de cérumen, otite moyenne, laryngite, pharyngite, rhinite,

sinusite, amygdalite, acouphènes, trachéite, infections des voies respiratoires supérieures;

Appareil digestif : douleur abdominale, colite, constipation, diarrhée, reflux œsophagien, œsophagite, troubles digestifs fonctionnels, gastrite, gastro-duodénite, gastroentérite infectieuse ou non, infection intestinale, nausées, abcès périapical, troubles de la sécrétion salivaire, vomissements;

Appareil génito-urinaire : dysurie, énurésie, néoplasie génitale chez la femme, troubles péniers, polyurie, hyperplasie de la prostate, fréquence mictionnelle, infection des voies urinaires, cystite, urémie;

Système sanguin : hausse de la créatinine sanguine;

Métabolisme et nutrition : goutte, troubles hépatiques et biliaires;

Appareil locomoteur : dorsalgie, cervicalgie, syndrome du scalène antérieur, enthésopathie dans la région du coude, lésion, douleur aux membres, symptômes se rapportant aux membres, lumbago, troubles des muscles, des ligaments ou du fascia, arthrose localisée, périarthrite et/ou fibrosite de l'épaule, sciatique, entorse de la cheville, du genou et/ou de la jambe;

Système nerveux : anxiété, dépression, somnolence, chute, migraine, nervosité, troubles du sommeil, somnolence, vertige d'origine périphérique, altération de l'odorat et du goût, perturbations de la sensibilité cutanée;

Yeux : conjonctivite, perturbations visuelles;

Appareil respiratoire : rhinite allergique, asthme, troubles du pharynx, insuffisance respiratoire;

Fonction sexuelle : frigidité, impuissance.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Électrolytes sériques

L'administration de perindopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et tend à atténuer la perte de potassium causée par l'indapamide.

Lors d'études d'une durée de 12 semaines, des hypokaliémies ont été observées (concentrations de potassium < 3,4 mmol/L) chez 1,8 % et 3,9 % des patients traités respectivement par le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 et le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg, à raison de 1 comprimé par jour (par rapport à 0,3 % des sujets sous placebo). Ces pourcentages étaient statistiquement et significativement plus faibles que chez les patients ayant reçu l'indapamide en monothérapie à la dose thérapeutique habituelle de 1,25 mg. L'administration de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0.625 mg ou de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1.25 mg, à raison de 1 comprimé par jour, a été associée à une

réduction moyenne des concentrations de potassium de 0,10 mmol/L ou de 0,20 mmol/L, respectivement (par rapport à 0,03 mmol/L sous placebo).

Au cours des études de 52 semaines, la réduction moyenne maximale du taux de potassium a été de 0,16 mmol/L avec le perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg (comparativement à 0,11 mmol/L avec le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg et à 0,07 mmol/L avec le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg).

La fréquence à laquelle des taux de potassium < 3,4 mmol/L ont été mesurés dans le cadre d'un traitement prolongé ne différait pas de façon significative de la fréquence observée dans les études de courte durée, et la probabilité que les concentrations de potassium chutent sous ce seuil ne dépendait pas de la durée d'exposition.

Chez 9 des 137 patients (6,6 %) qui ont reçu du perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg lors des deux essais de 52 semaines, une hypokaliémie est apparue pendant le traitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une hausse des taux de potassium > 5,5 mmol/L a été observée chez 0,8 % et 1,0 % des patients qui recevaient 1 comprimé par jour de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg, respectivement (comparativement à 0,7 % sous placebo) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des pourcentages similaires de variations du potassium ont été observés chez les patients âgés.

Urée sanguine et créatinine sérique

Des élévations de l'urée sanguine (> 10 mmol/L) ou de la créatinine sérique (> 160 µmol/L) ont été observées chez 3,5 % et 0,5 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg, 1 fois par jour, et chez 2,3 % et 0,3 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg, 1 fois par jour (comparativement à 1,5 % et à 0,14 % des patients sous placebo). En moyenne, l'urée sanguine et la créatinine sérique ont augmenté de 0,4 mmol/L et de 1,1 µmol/L ou de 0,5 mmol/L et de 2,1 µmol/L, respectivement, chez les patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg ou 1 comprimé de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg (par rapport à 0,1 mmol/L et 0,9 µmol/L sous placebo). Les concentrations de créatinine sérique étaient stables après 12 semaines de traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Les élévations moyennes de l'urée sanguine et de la créatinine sérique observées chez les patients traités par le perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg étaient plus marquées que celles qu'on a relevées avec le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg.

Acide urique sanguin

Des élévations du taux d'acide urique (> 600 µmol/L) ont été observées chez respectivement 0,7 % et 0,5 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg et de perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg (comparativement à 0,1 % des patients sous placebo). Le taux d'acide urique est toutefois demeuré stable pendant les

études de longue durée ayant réuni des patients traités pendant ≤ 1 an.

Des élévations du taux d'acide urique ont été observées avec le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25 mg, comme avec le perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg.

Calcium

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Cela dit, les concentrations sériques de calcium n'ont que légèrement augmenté sous indapamide.

Hématologie

De faibles diminutions de l'hémoglobine (moyenne d'environ 1 g/L comparativement à 0,1 g/L chez les patients sous placebo) sont survenues chez des patients hypertendus traités par le perindopril erbumine 2 mg/ indapamide 0,625 mg ou le perindopril erbumine 4 mg/ indapamide 1,25, mais se sont rarement révélées importantes sur le plan clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pas affecté l'hématocrite, et aucun patient n'a eu à abandonner son traitement pour cause d'anémie.

De faibles variations de l'hémoglobine sont survenues chez des patients hypertendus traités par le perindopril erbumine 8 mg/ indapamide 2,5 mg, mais elles ne se sont pas révélées importantes sur le plan clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pratiquement pas affecté l'hématocrite.

Fonction hépatique

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées à de rares occasions (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Effets indésirables pouvant être associés aux inhibiteurs de l'ECA

Modification du goût (dysgueusie)

Des cas de modification du goût ont été fréquemment rapportés (prévalence pouvant atteindre 12,5 %) par suite de l'administration de doses élevées d'inhibiteurs de l'ECA.

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Parmi les réactions indésirables présumées les moins fréquentes, celles-ci ont été rapportées :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie, anémie ayant été signalée en rapport avec l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA dans des circonstances précises (patients ayant subi une greffe de rein, patients sous hémodialyse), éosinophilie;

Troubles cardiaques : arythmie comprenant la bradycardie, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation auriculaire, les torsades de pointes (potentiellement mortelles), angine de poitrine, infarctus du myocarde, palpitations;

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes;

Troubles endocrinien : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH);

Troubles oculaires : cataractes, déficience visuelle, vision trouble;

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, douleur épigastrique, anorexie, constipation, sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleur abdominale, altération du goût, dyspepsie, diarrhée;

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fièvre, transpiration, asthénie, douleur thoracique, malaise, œdème périphérique;

Troubles hépatiques et biliaires : hépatite (cytolytique ou cholestatique); en cas d'insuffisance hépatique, il est possible que survienne une encéphalopathie hépatique;

Lésion, empoisonnement et complications post-interventionnelles : chute;

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité;

Épreuves de laboratoire : allongement de l'espace QT, élévation de la glycémie, élévation de l'acide urique du sang, élévation des enzymes hépatiques, augmentation légère de l'urée et de la créatinine plasmatique (réversible après l'arrêt du traitement);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : coma hyperosmolaire, alcalose métabolique, déshydratation, hypokaliémie, hyperkaliémie (habituellement passagère), hypercalcémie, hyponatrémie accompagnée d'hypovolémie responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique;

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : rhabdomyolyse, crampes, arthralgie, myalgie;

Troubles du système nerveux : paresthésie, névrite optique, accident vasculaire cérébral, maux de tête, étourdissements, vertige, confusion, syncope, somnolence;

Troubles psychiatriques : troubles de l'humeur, troubles du sommeil;

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale;

Troubles du système reproducteur et mammaires : impuissance;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, pneumonie éosinophile, toux sèche, dyspnée, rhinite;

Troubles cutanés et sous-cutanés : éruption cutanée, prurit, réactions d'hypersensibilité (surtout dermatologiques), syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse, éruption maculopapuleuse, photosensibilité, érythrodermie, purpura, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, angio-œdème, aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant, pemphigoïde, pemphigus, aggravation du psoriasis;

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique ou non, vasculite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'utilisation combinée de perindopril et d'indapamide dans ARCOSYL® PLUS LD ou ARCOSYL® PLUS n'expose pas le patient à des interactions supplémentaires autres que celles qui sont déjà associées à chacune des composantes du médicament.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents influant sur l'activité sympathique	EC C	Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur du perindopril.	On peut employer les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex., ganglioplégiques ou antiadrénergiques), mais avec prudence. Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertensif de l'association perindopril/indapamide.
Agents causant la libération de rénine	EC C	L'effet antihypertensif du perindopril est augmenté par les agents antihypertenseurs provoquant la libération de rénine (p. ex., les diurétiques).	
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Puisque le perindopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut s'ensuivre.	On ne doit administrer des diurétiques d'épargne potassique, comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex., aliskirène, AINS, héparine, cyclosporine, tacrolimus, triméthoprime, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) que dans les cas documentés d'hypokaliémie, et ce, en faisant preuve de prudence et en surveillant à intervalles réguliers le taux de potassium sérique, étant donné que ces agents peuvent entraîner une hausse importante du potassium sérique. Il faut également utiliser avec prudence les succédanés du sel contenant du potassium (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Équilibre potassique).
Alcool, barbituriques et narcotiques		Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir en présence d'indapamide.	
Allopurinol		Un traitement concomitant avec l'indapamide peut accroître l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Utiliser avec précaution lorsqu'ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS est administré conjointement avec de l'allopurinol.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 pression artérielle.	
Antidiabétiques		Selon les études épidémiologiques, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline et hypoglycémiant oraux) peut intensifier l'effet hypoglycémiant et accroître le risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène paraît plus probable au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique		Les patients prenant concomitamment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux chez qui l'instauration du traitement diurétique est récente et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent éprouver une chute de la pression artérielle excessive lors de l'instauration du traitement.	On peut réduire au minimum le risque d'effets hypotensifs après la première dose de l'association perindopril/indapamide en augmentant le volume ou l'apport en sel avant le début du traitement ou en réduisant la dose initiale de l'association médicamenteuse. Dans un tel contexte, il convient de surveiller attentivement l'état du patient pendant plusieurs heures après la prise de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Digoxine	C	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était co-administrée avec le perindopril, mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du perindopril/perindoprilate n'est toutefois pas exclu.	

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Augmentation du risque d'angio-œdème chez les patients traités en concomitance par un inhibiteur de l'ECA	Utiliser avec précaution lors de l'instauration d'un traitement par ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS 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-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de 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, puisque l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	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).	Utiliser avec précaution lorsqu'ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS 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 suggèrent une interaction possible entre le perindopril et la gentamicine, qui n'a toutefois pas fait l'objet d'études chez l'être humain.	La prudence s'impose lors de l'administration conjointe de ces 2 médicaments.
Insuline		Bien que l'indapamide exerce un effet minime sur le métabolisme du glucose, les diabétiques peuvent voir leurs besoins en insuline changer, alors qu'une hyperglycémie et une glycosurie peuvent survenir chez les patients dont le diabète est latent.	

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Lithium	C	On a rapporté une augmentation des taux de lithium sériques ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients recevant concomitamment du lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA. L'ajout d'un diurétique peut accroître le risque d'intoxication.	Il faut administrer l'association perindopril/indapamide avec prudence, et il est recommandé de mesurer fréquemment les concentrations sériques de lithium.
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.	Utiliser avec précaution lors de l'instauration d'un traitement par ARCOSYL [®] PLUS LD/ ARCOSYL [®] PLUS 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), incluant l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour		L'administration d'AINS peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS ont également un effet additif sur l'augmentation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont habituellement réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir, dans de rares cas, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise comme les personnes âgées ou déshydratées.
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.	Utiliser avec précaution lors de l'instauration d'un traitement par ARCOSYL [®] PLUS LD/ ARCOSYL [®] PLUS chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et anesthésiques		L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la pression artérielle.	Utiliser avec précaution lorsqu'ARCOSYL [®] PLUS LD/ ARCOSYL [®] PLUS est administré conjointement avec ces médicaments.
Or	EC	Des réactions nitroïdes (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.	Utiliser avec précaution lorsqu'ARCOSYL [®] PLUS LD/ ARCOSYL [®] PLUS est administré conjointement avec de l'or.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Clofibrate	C	On a rapporté un effet synergique du clofibrate avec l'indapamide ayant mené à la survenue d'une hyponatrémie, d'une hypokaliémie, d'une hypo-osmolarité, de nausées et d'une perte de conscience progressive.	
- Antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) -Antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol) - Certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), -Benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride) - Butyrophénones (dropéridol, halopéridol) -Autres neuroleptiques (pimozide) - Autres substances telles que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine par voie i.v., halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine par voie i.v., méthadone, astémizole, terfénadine.	C	La survenue de torsades de pointes attribuables à une hypokaliémie excessive a été signalée.	On ne doit pas administrer l'association perindopril/indapamide avec des médicaments induisant des torsades de pointes (voir CONTRE-INDICATIONS).
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.	Utiliser avec précaution lorsqu'ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS est administré conjointement avec des sympathomimétiques.
Myorelaxants, y compris le baclofène		Potentialisation de l'effet antihypertenseur	Hydrater le patient, surveiller la pression artérielle et la fonction rénale, et adapter la dose de l'antihypertenseur au besoin.
Corticostéroïdes		Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée due aux corticostéroïdes)	
Allopurinol, agents cytotostatiques ou immunosuppresseurs, corticostéroïdes à action systémique ou procaïnamide		L'administration concomitante de ces agents-avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner un risque accru de leucopénie.	Surveiller périodiquement le nombre de globules blancs et demander aux patients de signaler tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Hématologie, Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie et Surveillance et essais de laboratoire, Surveillance hématologique).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques et analgésiques		Les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter les effets hypotensifs de certains anesthésiques et analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'administration de perindopril peut inhiber la formation d'angiotensine II qui sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine.	Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension considérée comme attribuable à ce mécanisme survient, il est possible de la corriger par une expansion volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).
Médicaments abaissant le taux de potassium : amphotéricine B (voie i.v.), glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, ACTH (tétracosactide), laxatifs stimulants		Il existe un risque accru de faibles taux de potassium (effet additif).	Surveiller les taux de potassium et les corriger au besoin; une considération particulière est nécessaire dans les cas de traitement par des glucosides cardiotoniques. Des laxatifs non stimulants doivent être utilisés.
Hypoglycémiant, y compris la metformine		Augmentation du risque d'acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.	Ne pas utiliser de metformine lorsque le taux de créatinine plasmatique est > 15 mg/L (135 µmol) chez l'homme et > 12 mg/L (110 µmol) chez la femme.
Agent de contraste iodé		En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, élévation du risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes d'agent de contraste iodé	Réhydratation avant administration du produit iodé
Calcium (sels)		Il existe un risque d'hypercalcémie attribuable à l'élimination réduite du calcium dans les urines.	
Cyclosporine, tacrolimus		Risque d'augmentation de la créatinine plasmatique sans modification des taux circulants de cyclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.	
Citalopram		Il existe un risque accru d'hyponatrémie.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

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 ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS avant un repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (perindopril arginine/ indapamide) doit être personnalisée. Un ajustement posologique s'impose chez les patients âgés et en présence d'une insuffisance rénale.

ARCOSYL[®] PLUS n'est pas destiné au traitement de première intention et la dose de ce médicament doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacune des 2 composantes.

Posologie recommandée et adaptation posologique

L'instauration du traitement doit prendre en compte l'administration antérieure d'agents antihypertensifs, l'ampleur de l'élévation de la pression artérielle et la restriction sodée. Une adaptation posologique des autres agents antihypertensifs administrés en association avec ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS peut être nécessaire. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du perindoprilate.

• Administration

ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS doit être pris une fois par jour, de préférence le matin, avant un repas (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-Interactions médicament-aliment](#)).

ARCOSYL[®] PLUS LD : 1 comprimé par jour en une seule prise. Si la pression artérielle n'est pas maîtrisée, on peut augmenter la dose à 2 comprimés ARCOSYL[®] PLUS LD en une seule prise ou à 1 comprimé ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25 mg).

ARCOSYL[®] PLUS : On peut administrer, 1 fois par jour, 1 comprimé ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25 mg) ou ARCOSYL[®] PLUS (10 mg/2,5 mg) dès que la pression artérielle du patient a pu être stabilisée à l'aide des deux composantes administrées séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Personnes âgées**

Il convient de prendre en considération l'effet du traitement sur la pression artérielle et l'état de la fonction rénale.

- **Insuffisance rénale**

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS (10 mg/2,5 mg) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25 mg) doit être débuté aux doses individuelles adéquates de chacune des deux composantes administrées séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car la possibilité d'une plus grande sensibilité ne peut être écartée dans ce groupe d'âge.

Chez les patients dont le DFG est ≥ 60 mL/min/1,73m², aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Une surveillance périodique des taux de potassium et de créatinine devra faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose; le patient doit continuer simplement avec la dose suivante au moment habituel.

SURDOSAGE

Les effets indésirables les plus probables en cas de surdosage d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS seraient une hypotension accompagnée de nausées, de vomissements, de crampes, d'étourdissements, de somnolence, de confusion mentale et d'une polyurie ou d'une oligurie susceptible d'évoluer vers l'anurie. Un déséquilibre hydro-électrolytique peut également avoir lieu.

Il faut avant tout éliminer rapidement ARCOSYL[®] PLUS LD / ARCOSYL[®] PLUS de l'organisme au moyen d'un lavage gastrique et/ou de charbon activé. Il convient ensuite de rétablir l'équilibre hydro-électrolytique.

En cas d'hypotension marquée, placer le patient en décubitus dorsal, la tête plus basse que le reste du corps. Au besoin, administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % ou utiliser une autre méthode d'expansion volumique, quelle qu'elle soit.

Le perindoprilate, forme active du perindopril, peut être éliminé par dialyse (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)).

EN CAS DE SURDOSAGE PRÉSUMÉ, COMMUNIQUER AVEC LE CENTRE
ANTIPOISON DE VOTRE RÉGION.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (perindopril arginine/ indapamide) est une association de perindopril arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et d'indapamide, un diurétique chlorosulphamoilé.

Dans ARCOSYL[®] PLUS LD (2,5 mg/0,625 mg), la composante inhibitrice (ECA) correspond à la moitié de la dose habituellement utilisée en monothérapie et la composante diurétique, au quart de la plus forte dose recommandée en monothérapie.

Dans ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25mg), la composante inhibitrice (ECA) correspond à la dose habituellement utilisée en monothérapie et la composante diurétique, à la moitié de la dose maximale recommandée en monothérapie.

Dans ARCOSYL[®] PLUS (10 mg/2,5 mg), la composante inhibitrice (ECA) et la composante diurétique correspondent toutes 2 aux doses maximales recommandées en monothérapie.

ARCOSYL[®] PLUS LD et ARCOSYL[®] PLUS réunissent les propriétés pharmacologiques de chacune des composantes prise isolément de même que celles qui découlent de l'action synergique additive de l'union des 2.

ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS exercent un effet antihypertensif dépendant de la dose sur la pression artérielle diastolique et systolique en position couchée ou debout chez les patients hypertendus, quel que soit leur âge. Cet effet antihypertensif dure 24 heures. La baisse de la pression artérielle (PA) s'obtient en < 1 mois sans tolérance à l'effet; l'arrêt du traitement ne s'accompagne d'aucun phénomène de rebond. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de perindopril et d'indapamide a donné lieu à des effets antihypertensifs synergiques comparativement à l'emploi de chacun d'eux en monothérapie.

Perindopril arginine

Le perindopril est un inhibiteur de l'ECA sans groupement mercapto, utilisé dans le traitement de l'hypertension. Après administration orale, le perindopril est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif.

L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine par les reins qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'administration de perindopril peut entraver la dégradation de la bradykinine, un peptide vasopresseur. On ignore si cet effet contribue à l'action thérapeutique du perindopril.

Le mécanisme par lequel le perindopril abaisse la PA semble prendre son origine principalement dans l'inhibition du SRAA.

Indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'indapamide inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, celle du potassium et du magnésium, d'où l'augmentation de la diurèse et l'effet antihypertenseur.

Pharmacodynamie

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 5-10 mg de perindopril entraîne une diminution de la PA en position couchée et debout et a un effet minime voire nul sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertensif se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, et atteint généralement son maximum en 4-6 heures. Aux doses recommandées administrées 1 fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de PA 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 PA entre 1 et 2 prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5-1,0 mm Hg. Le retrait soudain du perindopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la PA.

Lors d'études menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, la baisse de la PA s'est accompagnée d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration conjointe de perindopril et d'un diurétique de type thiazidique donne lieu à des effets antihypertenseurs additifs. Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulino-dépendants ont révélé que l'emploi prolongé du perindopril n'a eu aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines.

Pharmacocinétique

L'administration conjointe de perindopril et d'indapamide chez des sujets sains et des patients hypertendus ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces 2 agents, comparativement à leur administration séparée.

La biodisponibilité du perindopril et de l'indapamide après l'administration d'une dose unique de comprimés de l'association à dose fixe de perindopril erbumine/indapamide (4 mg/1,25mg) ou de l'administration concomitante d'une dose unique de comprimés de perindopril erbumine à 4 mg et d'indapamide à 1,25 mg tablets étaient comparables à jeun.

Après administration répétée à des patients âgés (69 à 97 ans) et à des patients atteints à divers degrés d'insuffisance rénale, l'aire sous la courbe (ASC) de l'indapamide et du perindoprilate a augmenté chez les insuffisants rénaux, tandis que la concentration maximale (C_{max}) et l'ASC de l'indapamide ont augmenté uniquement chez les patients âgés (par un facteur de 1,5 à 2). Le ratio entre les ASC de l'indapamide et du perindoprilate n'a pas été significativement affecté par l'âge ni par la présence d'une clairance de la créatinine > 30 mL/min.

Perindopril arginine

Absorption

Après administration orale, le perindopril est rapidement absorbé; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 24 %.

Après absorption, le perindopril est transformé en perindoprilate, son métabolite actif, dont la biodisponibilité moyenne est de 25 %. La concentration plasmatique maximale de perindoprilate est atteinte 4 heures environ après l'administration orale de perindopril.

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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS avant un repas.

Distribution

La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10 à 35 %) et dépendante de la concentration en raison de la liaison saturable du perindoprilate à l'ECA 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 : le perindoprilate, la forme active, et 5 autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. En plus du perindoprilate actif, le perindopril compte 5 autres

métabolites (glucuronide de perindopril, glucuronide de perindoprilate, 1 lactame de perindopril et 2 lactames de perindoprilate), qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. Les 2 principaux métabolites circulants du perindopril sont le perindoprilate et le glucuronide de perindoprilate.

Deux voies différentes de formation du perindoprilate ont été identifiées et quantifiées : l'hydrolyse du perindopril avant son arrivée dans la circulation générale (effet de premier passage) et l'hydrolyse après son arrivée dans la circulation générale. Le perindopril est en effet sensible à l'effet de premier passage, qui représente 63 % du processus de formation du perindoprilate. Les 37 % restants sont attribuables à l'hydrolyse du perindopril en perindoprilate dans la circulation générale.

Excrétion

Le perindoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins. La clairance générale du perindopril (367 mL/min) se divise en 39 % menant à la formation de perindoprilate et en 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 fait que l'administration de 1 dose orale par jour n'entraîne pas d'accumulation. La demi-vie plasmatique terminale du perindoprilate non lié est d'environ 17 heures, ce qui fait que l'état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Indapamide

Absorption

L'indapamide est absorbé rapidement et complètement après administration orale.

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1-2 heures. L'indapamide est distribué dans les érythrocytes auxquels il se lie, comme aux protéines plasmatiques, dans une proportion de 79 %. Compte tenu de sa grande liposolubilité, il est absorbé par la paroi vasculaire des muscles lisses des vaisseaux.

Métabolisme

L'indapamide est largement métabolisé; environ 5 % de la dose totale se retrouve sous forme inchangée dans l'urine dans les 48 heures suivant l'administration.

Excrétion

Une dose orale unique d'indapamide est éliminée à 70 % par les reins et est excrétée à 23 % dans les fèces. La baisse des concentrations plasmatiques d'indapamide est biphasique, la demi-vie d'élimination variant de 14 à 25 heures.

Populations et affections particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS HD 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)

Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de perindoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité accrue et d'une clairance rénale réduite chez les personnes âgées.

Les propriétés pharmacocinétiques du perindopril ont été évaluées par suite de l'administration d'une dose unique et de doses multiples dans le cadre d'une étude menée auprès de patients hypertendus âgés (de 72 à 91 ans). La C_{max} et l'ASC se sont révélées environ 2 fois plus importantes chez ces patients que chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations supérieures de perindoprilate observées chez ces patients se traduisaient par une inhibition plus marquée de l'ECA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gériatrie](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Personnes âgées](#)).

Sexe

L'efficacité d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS n'est pas influencée par le sexe.

Race

Les effets hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.

Insuffisance hépatique

La biodisponibilité du perindoprilate était plus élevée en présence d'une insuffisance hépatique. Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de ce métabolite dépassaient de presque 50 % celles qu'affichaient les sujets sains ou les patients hypertendus dont la fonction hépatique était normale.

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Lorsque le DFG = 30-80 mL/min/1,73m², l'ASC est environ 2 fois plus grande qu'à 100 mL/min/1,73m². Quand le DFG chute à < 30 mL/min/1,73m², l'ASC augmente de façon encore plus prononcée.

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'emploi d'ARCOSYL[®] PLUS (10 mg/2,5 mg) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73m²) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le traitement par ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25 mg) doit être débuté aux doses individuelles adéquates de chacune des 2 composantes administrées séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car la possibilité d'une plus grande sensibilité ne peut être écartée dans ce groupe d'âge (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les patients dont le DFG est ≥ 60 mL/min/1,73m², aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance périodique des taux de potassium et de la créatinine devra faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.

Le perindopril et son métabolite actif, le perindoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients ayant fait l'objet d'études, la clairance par hémodialyse du perindopril variait de 41,7-76,7 mL/min (moyenne de 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du perindoprilate variait de 37,4-91,0 mL/min (moyenne de 67,2 mL/min) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque, la clairance du perindoprilate diminue, ce qui risque d'entraîner une augmentation de l'ASC (pendant l'intervalle posologique) pouvant atteindre 40 %. Par conséquent, la dose initiale de perindopril doit être réduite.

Polymorphisme génétique

Les différences pharmacocinétiques imputables au polymorphisme génétique n'ont pas fait l'objet d'études.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Comprimés pelliculés ARCOSYL[®] PLUS LD (perindopril arginine/indapamide) :

Un comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, portant une rainure de chaque côté, contient :

- 2,5 mg de perindopril arginine;
- 0,625 mg d'indapamide.

Comprimés pelliculés ARCOSYL[®] PLUS (perindopril arginine/indapamide) :

Un comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, contient :

- 5 mg de perindopril arginine;
- 1,25 mg d'indapamide.

Un comprimé pelliculé blanc, rond, contient :

- 10 mg de perindopril arginine;
- 2,5 mg d'indapamide.

Composition

En plus des principes actifs, soit le perindopril arginine et l'indapamide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, glycérol, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 6000, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Conditionnement

Les comprimés ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS sont offerts dans des tubes munis d'un réducteur de débit en polyéthylène à faible densité et d'un bouchon en polyéthylène à faible densité contenant un gel déshydratant.

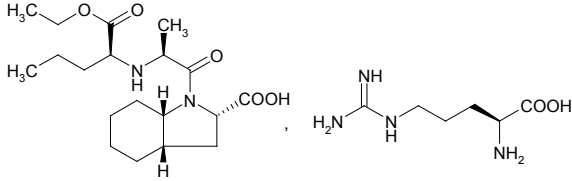
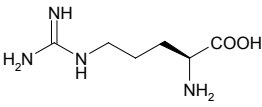
Les comprimés sont offerts en contenants de 14, 20, 28, 30, 50 ou 100 comprimés.

Tous les formats ne seront pas nécessairement mis en marché.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

	Perindopril arginine	Indapamide
Dénomination commune :	Perindopril (INN) Perindopril arginine (INN.M)	Indapamide
Nom chimique :	L-arginine (2S, 3aS, 7aS) -1 - [(2S) - 2-[[[(1S) - 1 - ethoxycarbonyl]butyl] amino] propanoyl] octahydro-1H-indole-2-carboxylate ou (synonyme) : acide (2S, 3aS, 7aS) -1 - [(S) - N - [(S) - 1 - ethoxycarbonyl]butyl] alanyl] octahydro - 1H-indole-2-carboxylique, sel d'arginine	Chloro-4-N-(methyl-2-indoliny-1)-sulfamoyl-3 benzamide
Formule moléculaire :	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₅ , C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₁₆ H ₁₆ Cl N ₃ O ₃ S
Poids moléculaire :	368,47 (perindopril)/ 542,7 (perindopril arginine)	365,8
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Le perindopril arginine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, facilement soluble dans l'eau et légèrement insoluble dans les solvants organiques. Le pH d'une solution aqueuse à 10 mg/mL est de 7,5. La valeur de pKa de la paire NH ²⁺ /NH est de 5,66 et celle de la paire COOH/COO ⁻ , de 3,50.	L'indapamide est une poudre cristalline blanche, lipophile, soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique et l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène, et pratiquement insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS

Études de biodisponibilité comparative

La biodisponibilité de la préparation de sel de perindopril arginine à 5 mg et indapamide à 1,25 mg (S 6590) à été comparée à celle de la préparation de sel de perindopril erbumine à 4 mg/indapamide à 1,25 mg (S 5590) en administrant par voie orale une dose unique d'un comprimé de S 6590 ou de S 5590 à 34 volontaires en bonne santé des deux sexes. Il s'agissait d'une étude croisée en deux périodes, randomisée, en mode ouvert, avec période d'élimination de 2 semaines entre les deux périodes d'administration.

Tableau 3 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans le cadre de l'étude de biodisponibilité comparative

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen	Indice de masse corporelle (IMC) moyen	Sexe
CL1-06590-001-FRA	Étude croisée en deux périodes, randomisée, en mode ouvert	S 6590 : sel de perindopril arginine à 5 mg/indapamide à 1,25 mg administré en 1 comprimé S 5590 : sel de perindopril erbumine à 4 mg/indapamide à 1,25 mg administré en 1 comprimé Deux doses uniques et période d'élimination de 2 semaines entre chaque administration	Volontaires de race blanche en bonne santé n = 34	24;4 ± 3,5 ans	21,5 ± 2,3 kg/m ²	18 femmes 16 hommes

Tableau 4 – Résumé des données sur la biodisponibilité comparative

Perindopril				
Administration orale de doses uniques				
1 comprimé de perindopril arginine à 5 mg/ indapamide à 1,25 mg et				
1 comprimé de perindopril erbumine à 4 mg/ indapamide à 1,25 mg				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre (unité)	Épreuve*	Référence ^{&}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/ml)	37,6	36,8	102 %	98 % à 107 %
	38,9 (26,7 %)	38,3 (29,6 %)		
ASC _I (ng.h/ml)	38,3	37,5	102 %	98 % à 106 %
	39,5 (26,3 %)	39,0 (28,9 %)		
C _{max} (ng/ml)	30,7	28,9	106 %	97 % à 116 %
	32,6 (35,9 %)	30,6 (33,5 %)		
T _{max} (h) [#]	0,75 (0,50 à 2,0)	0,75 (0,50 à 1,5)		
T _{1/2} (h) ^{##}	0,67 (24,2 %)	0,65 (15,6 %)		

* : Comprimés de perindopril arginine à 5 mg/indapamide 1,25 mg (S 6590)
& : Comprimés de perindopril erbumine 4 mg/indapamide à 1,25 mg (S 5590)
: Exprimé sous forme de médiane (plage) ## : Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

Tableau 5 – Résumé des données sur la biodisponibilité comparative

Indapamide				
Administration orale de doses uniques				
1 comprimé de perindopril arginine à 5 mg/ indapamide à 1,25 mg et				
1 comprimé de perindopril erbumine à 4 mg/ indapamide à 1,25 mg				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre (unité)	Épreuve*	Référence ^{&}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/ml)	258,7	256,9	101 %	97 % à 104 %
	266,2 (23,9 %)	265,8 (26,0 %)		
ASC _I (ng.h/ml)	280,1	277,6	101 %	98 % à 104 %
	287,4 (22,4 %)	286,4 (24,8 %)		
C _{max} (ng/ml)	15,9	15,7	101 %	96 % à 107 %
	16,4 (23,8 %)	16,3 (25,9 %)		
T _{max} (h) [#]	1,5 (0,75 à 6,0)	3,0 (1,0 à 6,0)		
T _{1/2} (h) ^{##}	14,1 (14,7 %)	14,2 (16,2 %)		

* : Comprimés de perindopril arginine à 5 mg/indapamide 1,25 mg (S 6590)
& : Comprimés de perindopril erbumine 4 mg/indapamide à 1,25 mg (S 5590)
: Exprimé sous forme de médiane (plage)
: Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

ARCOSYL® PLUS LD

Les essais cliniques décrits dans cette sous-section ont été menés au moyen de l'association à dose fixe perindopril erbumine/indapamide (COVERSYL® PLUS LD (2 mg/0,625 mg)).

Données démographiques et modalités des études

L'efficacité de l'association perindopril erbumine à 2 mg/indapamide à 0,625 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 3 études pivots de courte durée (3 mois), menées en double aveugle contre placebo (CL3-05590-018 et CL3-05590-007/3 mois) ou agent de comparaison actif (aténolol) (CL3-05590-009).

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (% H/F)
Études contrôlées versus placebo					
CL3-05590-018	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, comportant six groupes, précédée d'une période préliminaire en simple aveugle contrôlée par placebo d'une durée de 4 semaines	Per 2 mg-Ind 0,625 mg Placebo Per 2 mg Ind 0,625 mg Per 4 mg Ind 1,5 mg à libération modifiée Voie orale 12 semaines	1748	55,7 (18-79)	48,9/51,1
CL3-05590-007 3 mois	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, comportant six groupes, précédée d'une période préliminaire en simple aveugle contrôlée par placebo d'une durée de 4 semaines	<u>Semaines 0-4</u> : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (1 comprimé) <u>Semaines 4-12</u> : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Études contrôlées versus agent de comparaison actif					
CL3-05590-009	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, comportant deux groupes parallèles, précédée d'une période préliminaire en simple aveugle contrôlée par placebo d'une durée de 4 semaines	Per 2 mg-Ind 0,625 mg Aténolol 50 mg Voie orale 12 semaines	446	55,8 (24-75)	47,5/52,5

Per : perindopril; Ind : indapamide

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 7 – Résultats relatifs à l'efficacité des études pivots contrôlées versus placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée au Per-ind (mm Hg)	Valeur associée au placebo (mm Hg)	Valeur p
CL3-05590-018			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per 2 mg-Ind 0,625 mg (n = 386)	Placebo (n = 386)	
PAD en décubitus	-10,8 ± 7,9	-5,6 ± 9,1	< 0,001
PAS en décubitus	-15,2 ± 12,9	-6,7 ± 13,9	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	63,0 %	37,3 %	< 0,001
Écart entre l'association Per 2 mg-Ind 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus	-5,2 mm Hg		< 0,001
PAS en décubitus	-8,5 mm Hg		< 0,001
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per-Ind (n = 193)	Placebo (n = 190)	
PAD en décubitus	-13,2 ± 8,0	-7,3 ± 9,0	< 0,0001
PAS en décubitus	-22,5 ± 13,9	-12,3 ± 15,2	< 0,0001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement**	81,3 %	48,9 %	< 0,0001
Écart entre l'association Per 2 mg-Ind 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus	-5,9 mm Hg		< 0,0001
PAS en décubitus	-10,2 mm Hg		< 0,0001

En mm Hg; Per: perindopril; Ind: indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique.

* PAS en décubitus < 140 mm Hg et PAD en décubitus < 90 mm Hg et/ou baisse ≥ 20 mm Hg de la PAS en décubitus et/ou ≥ 10 mm Hg de la PAD en décubitus

** (baisse ≥ 10 mm Hg de la PAD en décubitus et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mm Hg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (baisse ≥ 20 mm Hg de la PAS en décubitus et/ou PAS en décubitus ≤ 150 mm Hg en présence d'hypertension diastolique isolée)

Tableau 8 – Résultats relatifs à l'efficacité des études pivots contrôlées versus agent de comparaison actif dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée au Per 2 mg-Ind 0,625 mg	Valeur associée à l'atenolol 50 mg	Valeur p
CL3-05590-009			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per 2 mg-Ind 0,625 mg (n = 222)	Aténolol 50 mg (n = 224)	
PAD en décubitus	-15,3 ± 7,7	-16,0 ± 8,2	< 0,001
PAS en décubitus	-20,4 ± 12,3	-20,1 ± 14,0	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	82 %	87 %	-
Écart entre l'association Per 2 mg-Ind 0,625 mg et l'atenolol après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus	0,8 mm Hg		-
PAS en décubitus	-0,4 mm Hg		-

En mm Hg; Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique.

* PAD en décubitus ≤ 90 mm Hg et/ou baisse ≥ 10 mm Hg de la PAD en décubitus

** Valeur p liée à l'équivalence entre l'association Per 2 mg-Ind 0,625 mg et l'atenolol 50 mg; tests bilatéraux

ARCOSYL[®] PLUS (5 mg/1,25 mg)

Les essais cliniques décrits dans cette sous-section ont été menés au moyen de l'association à dose fixe perindopril erbumine/indapamide (COVERSYL[®] PLUS LD [4 mg/1, 25 mg]).

Données démographiques et modalités des études

L'efficacité de l'association perindopril erbumine à 4 mg/indapamide à 1,25 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 4 études pivots de courte durée, menées en double aveugle contre placebo (CL3-05590-007/3 mois) ou agent de comparaison actif (CL3-05590-003, CL3-05590-004/2 mois et CL3-05590-008).

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
Études contrôlées versus placebo					
CL3-05590-007 3 mois	Essai multicentrique en double aveugle randomisé contrôlé versus placebo, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	<u>Semaines 0-4</u> : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (1 comprimé) <u>Semaines 4-12</u> : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Études contrôlées versus agents de comparaison actifs					
CL3-05590-003	Essai multicentrique en double aveugle randomisé contrôlé, trois groupes parallèles, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Per 4 mg-Ind 1,25 mg Per 4 mg Ind 1,25 mg Voie orale 12 semaines	1633	53,7 (19-78)	50,3/49,7
CL3-05590-004 2 mois	Essai multicentrique en double aveugle randomisé contrôlé, trois groupes, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Per 4-Ind 1,25 Captopril 50-HCT 25 Énalapril 20-HCT 12,5 Voie orale 8 semaines	527	54,5 (21-75)	53,5/46,5
CL3-05590-008	Essai multicentrique en double aveugle randomisé contrôlé, trois groupes parallèles, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 3 semaines (sem. -7 à sem. -4) et d'un traitement en simple aveugle par le perindopril (4 mg) d'une durée de 4 semaines (sem. -4 à sem. 0)	Per 4 mg-Ind 1,25 mg Per 4 mg Per 8 mg Voie orale 4 semaines	515	54,3 (19-77)	52,4/47,6

Per : perindopril; Ind : indapamide; HCT : hydrochlorothiazide; sem. : semaine.

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 10 – Résultats relatifs l'efficacité tirés des études cliniques pivots contrôlées par placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée à l'association Per-Ind	Valeur associée au placebo	Valeur p
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per-Ind (n = 193)	Placebo (n = 190)	
PAD en décubitus	-13,2 ± 8,0	-7,3 ± 9,0	< 0,0001
PAS en décubitus	-22,5 ± 13,9	-12,3 ± 15,2	< 0,0001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	81,3 %	48,9 %	< 0,0001
Écart entre l'association Per-Ind et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus		-5,9 mm Hg	< 0,0001
PAS en décubitus		-10,2 mm Hg	< 0,0001

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique.

** (baisse ≥ 10 mm Hg de la PAD en décubitus et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mm Hg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (baisse ≥ 20 mm Hg de la PAS en décubitus et/ou PAS en décubitus ≤ 150 mm Hg en présence d'hypertension diastolique isolée)*

Tableau 11 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés des études cliniques pivots contrôlés dans l'hypertension essentielle légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association Per-Ind	Valeur associée à l'agent de comparaison actif		Valeur p Per-Ind vs :	
CL3-05590-003					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per 4 mg-Ind 1,25 mg	Per 4 mg	Ind 1,25 mg	Per 4 mg	Ind 1,25 mg
PAD en décubitus (tous les sujets)	-13,4 ± 8,6 (n = 542)	-11,2 ± 9,0 (n = 551)	-11,5 ± 9,0 (n = 540)	< 0,001	< 0,001
PAD en décubitus (sujets âgés > 65 ans)	-14,7 ± 8,5 (n = 92)	-10,7 ± 8,4 (n = 96)	-11,9 ± 9,0 (n = 85)	< 0,001	0,020
PAS en décubitus	-19,8 ± 14,7 (n = 542)	-14,1 ± 14,4 (n = 551)	-15,8 ± 14,4 (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	74,5 % (n = 542)	65,2 % (n = 551)	64,8 % (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 12 semaines de traitement					
	Per 4 mg	Ind 1,25 mg	Per 4 mg	Ind 1,25 mg	
PAD en décubitus (tous les sujets)	-2,2 mm Hg	-2,0 mm Hg	< 0,001	< 0,001	
PAD en décubitus (sujets âgés > 65 ans)	-4,0 mm Hg	-2,7 mm Hg	< 0,001	0,020	
PAS en décubitus	-5,6 mm Hg	-4,0 mm Hg	< 0,001	< 0,001	
CL3-05590-004					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per 4 mg-Ind 1,25 mg (n = 175)	Cap-HCT (n=175)	Éna-HCT (n=177)	Cap-HCT	Éna-HCT
PAD en décubitus	-13,1 ± 7,8	-13,4 ± 8,0	-14,2 ± 9,4	< 0,001**	0,001**
PAS en décubitus	-18,7 ± 12,5	-19,4 ± 13,3	-21,1 ± 15,4	< 0,001**	< 0,001**
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	73,0 %	75,0 %	80,0 %	-	-
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 8 semaines de traitement					
	Cap-HCT	Éna-HCT	Cap-HCT	Éna-HCT	
PAD en décubitus	0,3 mm Hg	1,1 mm Hg	< 0,001**	0,001**	
PAS en décubitus	0,7 mm Hg	2,4 mm Hg	< 0,001**	< 0,001**	
CL3-05590-008					
Variation par rapport au départ	Per 4 mg-Ind 1,25 mg (n = 173)	Per 4 mg (n = 172)	Per 8 mg (n = 170)	Per 4 mg	Per 8 mg
PAD en décubitus	-8,5 ± 8,2	-6,4 ± 7,5	-7,4 ± 7,8	0,008 [†]	< 0,001 ^{††}
PAS en décubitus	-10,1 ± 12,0	-7,8 ± 11,0	-9,8 ± 12,3	0,035	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	62,4 %	55,2 %	60,6 %	0,106 ^{†††}	-
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 4 semaines de traitement					
	Per 4 mg	Per 8 mg	Per 4 mg	Per 8 mg	
PAD en décubitus	-2,1 mm Hg	-1,1 mm Hg	0,008 [†]	< 0,001 ^{††}	
PAS en décubitus	-2,2 mm Hg	-0,3 mm Hg	0,035	< 0,001	

Per : perindopril; Ind : indapamide; Cap : captopril; Éna : énalapril; HCT : hydrochlorothiazide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique; * Δ PAD en décubitus ≥ 10 mm Hg et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mm Hg.

** Recherche d'équivalence du point de vue de la variation de l'écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs; intervalle de confiance à 90 %.

[†] Recherche de la supériorité de l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg sur Per 4 mg; intervalle de confiance à 95 %, test t de Student (unilatéral).

^{††} Recherche d'équivalence entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et Per 8 mg; intervalle de confiance à 90 %, tests bilatéraux.

^{†††} Recherche de la supériorité de l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg sur Per 4 mg; méthode exacte de Fischer (unilatérale).

ARCOSYL® PLUS (10 mg/2,5 mg)

Les essais cliniques décrits dans cette sous-section ont été menés au moyen de l'association à dose fixe perindopril erbumine/indapamide (COVERSYL® PLUS LD (8 mg/2,5 mg)).

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité de l'association perindopril erbumine à 8 mg/ indapamide à 2,5 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 2 études pivots de longue durée, menées en double aveugle contre agent de comparaison actif (CL3-05590-011 et CL3-05590-005).

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (% H/F)
CL3-05590-011	Essai multicentrique de phase III en double aveugle contrôlé versus l'énalapril avec randomisation et groupes parallèles chez des patients atteints d'hypertension, d'un diabète de type 2 et d'albuminurie	Per 2 mg- Ind 0,625 mg Per 4 mg- Ind 1,25 mg (réglage posologique non systématique) Per 8 mg-Ind 2,5 mg (réglage posologique non systématique) Voie orale 52 semaines	N = 481 Per-Ind : n = 244 Ena : n = 237 Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg : n = 72	Total : 59,1 (30-78) Per-Ind : 58,3 (30-78) Dose maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg : 57,7 (30-72)	Total : 61,1/38,9 Per-Ind : 57,0/43,0 Dose maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg : 66,7/33,3
CL3-05590-005	Essai multicentrique de phase III en double aveugle contrôlé versus l'énalapril avec randomisation et groupes parallèles chez des patients atteints d'hypertension et d'HVG	Per 2 mg- Ind 0,625 mg Per 4 mg- Ind 1,25 mg (réglage posologique non systématique) Per 8 mg-Ind 2,5 mg (réglage posologique non systématique) Voie orale 52 semaines	N = 679 Per-Ind : n = 341 Ena : n = 338 Dose maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg : n = 65	Total : 55,5 (18-93) Per-Ind : 54,8 (18-93) Dose maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg : 53,5 (37-70)	Total : 47,1/52,9 Per-Ind : 46,9/53,1 Dose maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg : 55,4/44,6

Per : perindopril erbumine; Ind : indapamide; Ena : énalapril; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 13 – Résultats relatifs à l'efficacité des études cliniques pivots dans l'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée au Per 8 mg-Ind 2,5 mg	Valeur <i>p</i>
CL3-05590-011 – Dose maximale : Per 8 mg-Ind 2,5 mg; n = 69		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg		
PAD (mm Hg)	-5,4 ± 9,1	<i>p</i> < 0,0001
PAS (mm Hg)	-8,4 ± 16,9	<i>p</i> < 0,0001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg à la fin du traitement		
PAD (mm Hg)	-2,6 ± 8,1	<i>p</i> = 0,0088
PAS (mm Hg)	-2,5 ± 13,8	<i>p</i> = 0,1427
Pourcentage de sujets chez qui la PA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)		
	17,4 % (12/69)	n.d.
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)		
	44,9 % (31/69)	n.d.
CL3-05590-005 – Dose maximale : Per 8 mg-Ind 2,5 mg; n = 63		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg		
PAD (mm Hg)	-9,7 ± 9,6	<i>p</i> < 0,0001
PAS (mm Hg)	-27,7 ± 18,3	<i>p</i> < 0,0001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg à la fin du traitement		
PAD (mm Hg)	-8,1 ± 8,4	<i>p</i> < 0,0001
PAS (mm Hg)	-16,3 ± 16,5	<i>p</i> < 0,0001
Pourcentage de sujets chez qui la PA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)		
	22,2 % (14/63)	n.d.
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)		
	68,3 % (43/63)	n.d.

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique; n.d.: non disponible

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Perindopril arginine

Études in vitro

Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tant dans le plasma que dans les tissus. Le perindoprilate, la forme diacide du perindopril, a produit une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le perindopril ($IC_{50} = 2 \times 10^{-9}$ M et 800×10^{-9} M, respectivement). Le perindoprilate et le ramiprilate, (le diacide actif du ramipril avaient un potentiel inhibiteur similaire envers l'enzyme de conversion plasmatique chez le rat ($IC_{50} = 2-3 \times 10^{-9}$ M). L'activité de ces 2 diacides dépassait celle de l'énalaprilate ou du captopril ($IC_{50} = 1-6 \times 10^{-8}$ M).

Études in vivo

On a évalué in vivo l'inhibition de l'ECA dans le plasma par suite de l'administration orale de perindopril à des rats normotendus (à une dose équivalant à 0,04-1,23 mg/kg de perindopril arginine) ou hypertendus (à une dose équivalant à 0,37-3,68 mg/kg de perindopril arginine), par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux (i.v.) d'angiotensine I.

Administré par voie orale à des chiens conscients, le perindopril a produit une réduction dépendante de la dose (34 % à une dose équivalant à 0,12 mg/kg de perindopril arginine, 60 % à une dose équivalant à 0,37 mg/kg de perindopril arginine et 92 % à une dose équivalant à 1,23 mg/kg de perindopril arginine) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (perindopril à une dose équivalant à 184,34 ng/kg par voie i.v. de perindopril arginine), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (perindopril à une dose équivalant à 122,89 ng/kg par voie i.v. de perindopril arginine).

Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale (≥ 90 %) de l'ECA plasmatique a été obtenue avec le perindopril (à une dose équivalant à 1,23, 5 ou 10 mg/kg p.o. de perindopril arginine) 1 heure après l'administration avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard. Après 4 semaines d'administration par voie orale (à une dose équivalant à 12,29 mg/kg de perindopril arginine) à des rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'ECA était principalement observée dans les reins (96 %), l'aorte (64 %), le cœur (52 %), les poumons (36 %) et le cerveau (26 %). Le perindopril, administré par voie orale à une dose équivalant à 1,23 mg/kg de perindopril arginine à des rats spontanément hypertendus ayant fait l'objet d'une réplétion sodique, a été 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'être humain, des doses uniques de perindopril équivalant à 5-10 mg/jour de perindopril arginine ont produit 80 % d'inhibition de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec 40-60 % d'inhibition demeurant 24 heures après l'administration de la dose. Des doses orales répétées de perindopril pendant 7 jours (perindopril à une dose équivalant à 5-10 mg/jour de perindopril arginine) ont confirmé l'effet d'inhibition sur l'ECA

plasmatique et ont démontré que le perindopril produisait des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique.

Indapamide

Action antihypertensive

Chez les animaux sains, l'indapamide n'a eu aucun effet antihypertensif. Chez les animaux hypertendus, des doses orales uniques de 1-10 mg/kg d'indapamide ont donné lieu à une activité antihypertensive qui s'est manifestée de la façon suivante : chez le rat rendu hypertendu par l'administration d'une solution saline d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) combinée à une néphrectomie unilatérale, une dose unique de 10 mg/kg d'indapamide a entraîné une chute maximale de la pression artérielle systolique (PAS) de 25 mm Hg après 24 heures, et l'effet antihypertensif a persisté 72 heures durant. Des résultats similaires ont été obtenus en l'absence de néphrectomie. Des doses supérieures pouvant atteindre 100 mg/kg n'ont occasionné qu'une légère augmentation de l'activité antihypertensive, mais la réduction de la PA ci a subsisté > 4 jours.

Par suite de l'administration répétée de doses orales d'indapamide (1 mg/kg) ou de trichlorméthiazide (3 mg/kg) pendant 14 jours à des rats soumis à une solution saline de DOCA et à une néphrectomie, la diminution de la PAS moyenne a été plus importante avec l'indapamide (33 mm Hg) qu'avec le trichlorméthiazide (23 mm Hg). Une semaine après le traitement par l'indapamide, la PA n'était que partiellement revenue à sa valeur initiale.

Chez le chien atteint d'hypertension rénale, l'administration de 5 mg/kg d'indapamide par voie orale a provoqué une baisse maximale (37 mm Hg) de la PAS après 48 heures, et l'effet antihypertensif était toujours manifeste après 4 jours.

L'administration répétée de 0,5 mg/kg/jour d'indapamide par voie orale pendant 11 semaines a prévenu l'hypertension chez des rats rendus hypertendus par une solution saline de DOCA et une néphrectomie unilatérale, et l'effet était encore observable 5 semaines après l'arrêt du traitement.

L'indapamide (à raison de 10 mg/kg par voie orale) a réduit de façon marquée la réponse hypertensive déclenchée par la noradrénaline, la tyramine ou la stimulation du système sympathique chez des rats amyélinisés ou rendus hypertendus par l'administration d'une solution saline de DOCA.

L'indapamide (10^{-5} et 10^{-4} M) a diminué l'hyperréactivité vasculaire à l'adrénaline, à la noradrénaline et à l'angiotensine dans des préparations d'organes isolés. L'indapamide (10^{-6} g/mL) a inhibé la contractilité cellulaire des muscles lisses vasculaires.

Chez le chien atteint d'hypertension rénale, l'administration d'indapamide à la dose de 1 mg/kg par voie i.v. a entraîné une diminution de la PA. Le débit cardiaque a augmenté après 2 heures et a légèrement diminué sur une période de 24 heures.

Action rénale

L'activité diurétique a fait l'objet d'études chez le rat et le chien. Les paramètres ont connu des variations différentes suivant la dose : l'activité natriurétique et chlorurétique a été observée après administration orale ou i.v. de 0,1-0,3 mg/kg tandis que le débit urinaire a augmenté à la dose de 1 mg/kg par voie orale ou i.v., et une augmentation significative de l'excrétion urinaire de potassium a été signalée à des doses orales allant de 3 à 10 mg/kg.

L'indapamide n'a pas eu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire ni sur l'hémodynamique rénale chez le chien, ce qui laisse croire qu'il a agi directement sur le tubule rénal. Des études sur la clairance de l'eau libre positive et négative suggèrent que la diurèse peut résulter d'une inhibition de la réabsorption d'eau, de sodium et de chlorure dans la partie proximale du tube distal du néphron.

Perindopril / indapamide

Effets antihypertensifs de l'association perindopril/ indapamide

Les effets antihypertensifs de l'association composée de perindopril (76 %) et d'indapamide (24 %) ont fait l'objet d'études chez des rats normotendus (Wistar) et des rats atteints d'hypertension stable ou développant une hypertension stable, c'est-à-dire d'origine génétique (rats SHR) ou minéralocorticoïde (rats Dahl sensibles au sel [DS]). L'association a été administrée par voie orale à différentes doses (de 0,3 à 6 mg/kg/jour) pendant une période pouvant aller de 1 jour à 12 semaines. Les études ont démontré que :

- à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 mois, l'association a produit un effet antihypertensif significatif, entraînant une baisse moyenne de la PAS de 21 % (24 heures après l'administration de la dernière dose);
- ces effets étaient liés à la dose, les baisses moyennes atteignant 17 %, 28 % et 47 % après 6 semaines de traitement à des doses de 0,3, de 1 et de 3 mg/kg/jour, respectivement;
- chez les rats DS, une dose de 6 mg/kg/jour a normalisé la PA (-31 %) alors que les doses correspondantes de perindopril et d'indapamide administrées séparément ont eu un effet minime sinon nul sur la PA.

TOXICOLOGIE

Perindopril

L'évaluation toxicologique du perindopril est fondée sur le profil toxicologique global du sel d'erbumine, qui est bien connu, et a été complétée par des études spécifiques effectuées sur le sel d'arginine : études générales de toxicité aiguë et chronique, études sur la génotoxicité et qualification des impuretés liées au procédé.

Les données recueillies dans le cadre de l'évaluation toxicologique démontrent que le sel d'arginine du perindopril affiche un profil toxicologique semblable à celui du perindopril erbumine.

Les résultats des études pivots, d'abord pour le perindopril erbumine, puis pour le sel d'arginine, sont présentés plus bas.

Études de toxicité aiguë

Perindopril erbumine

Les DL₅₀ ci-dessous sont exprimées en quantités de sel d'erbumine du perindopril. Un mg de perindopril erbumine équivaut à 0,83 mg d'acide libre de perindopril et à une dose de 1,23 mg de perindopril arginine.

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou i.v. ont été menées chez la souris et le rat. La toxicité aiguë a été faible : la DL₅₀ orale était > 2500 mg/kg chez la souris et > 3000 mg/kg chez le rat. La DL₅₀ i.v. était de 323 mg/kg et de 423 mg/kg chez les rats mâles et femelles, alors qu'elle était de 704 mg/kg et de 679 mg/kg chez les souris mâles et femelles, respectivement.

Aucun cas de mortalité n'a été rapporté lors des études menées par voie orale chez la souris et le rat. Les signes de toxicité observés chez les animaux traités par voie i.v. ont été des symptômes convulsifs et une dyspnée grave chez la souris, une activité accrue chez le rat, et la mort par arrêt respiratoire dans les minutes suivant l'injection.

Perindopril arginine

La toxicité aiguë du sel d'arginine du perindopril a été évaluée chez des rats Wistar et des souris Swiss OF1.

Tableau 14 – Études de toxicité aiguë portant sur le perindopril arginine

Espèce	Nombre d'animaux	Voie d'administration	Doses (mg d'acide libre de perindopril/kg)	Durée du traitement	Investigations majeures	Conclusions
Souris Swiss (OF1)	6 par sexe par groupe	Gavage oral	0 et 2000	Aigu	Mortalité Signes cliniques Poids corporel Observations macroscopiques Nécropsie	Aucun décès ne s'est produit pendant l'étude. On n'a observé aucun changement d'apparence et de comportement chez les animaux traités et les animaux témoins. Le poids corporel moyen et le gain de poids moyen des animaux traités étaient semblables aux paramètres observés chez les animaux témoins. Un examen macroscopique n'a permis d'identifier aucun organe cible. La seule anomalie macroscopique décelée a été une zone blanchâtre (5 mm) sur le lobe gauche du foie d'un mâle recevant 2000 mg d'acide libre/kg. On a conclu que ce changement était lié aux caractéristiques des souris de laboratoire de cette souche et de cet âge.
Rat Wistar	6 par sexe par groupe	Gavage oral	0 et 2000	Aigu	Mortalité Signes cliniques Poids corporel Observations macroscopiques Nécropsie	Aucun décès ne s'est produit pendant l'étude. Une salivation excessive a été le seul changement d'apparence et de comportement noté après l'administration du sel d'arginine. Cet effet a été observé chez tous les rats dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament. Le poids corporel moyen et le gain de poids moyen des animaux traités étaient semblables aux paramètres observés chez les animaux témoins. On n'a observé aucun changement macroscopique lors des examens des rats ayant reçu le sel d'arginine. Un examen macroscopique n'a permis d'identifier aucun organe cible.

Dans les conditions de ces études, aucun décès n'est survenu chez les mâles ou les femelles recevant des doses allant jusqu'à la dose maximale recommandée de 2000 mg d'acide libre de perindopril/kg. Un examen macroscopique n'a permis d'identifier aucun organe cible.

Le seul changement noté chez les rats a été une salivation excessive après l'administration de la dose de sel d'arginine. On n'a observé aucune variation du poids corporel moyen et du gain de poids moyen liée à l'administration du sel d'arginine.

Études de toxicité chronique

Perindopril erbumine

Les doses ou les concentrations indiquées ci-dessous sont exprimées en quantités de sel d'erbumine du perindopril. Un mg de perindopril erbumine équivaut à 0,83 mg d'acide libre de perindopril et à une dose de 1,23 mg de perindopril arginine.

La toxicité chronique orale du perindopril a été établie chez le rat, le chien et le singe sur des périodes de 3-18 mois. Les doses maximales utilisées étaient de 30, 25 et 16 mg/kg/jour chez le rat, le chien et le singe, respectivement. Le rein a été l'organe le plus sensible au perindopril. À doses élevées, le perindopril induit des lésions de type néphrose osmotique et des dilatations tubulaires. La réversibilité des lésions rénales a été démontrée.

Perindopril arginine

La toxicité orale du perindopril a fait l'objet d'études d'une durée de quatre semaines chez des rats Wistar et des beagles, présentées dans le tableau suivant.

Tableau 15 – Études de toxicité chronique

Espèce (et âge au début du traitement)	Nombre d'animaux	Voie d'administration	Doses (mg d'acide libre de perindopril/kg)	Durée du traitement	Investigations majeures	Conclusions
Rats Wistar (6 semaines)	10 par sexe par groupe principal + 6/sexe aux fins de l'évaluation toxicocinétique (J1 et J28)	Gavage oral	0 Sel d'arginine : 0,8 8 33 Sel d'erbumine : 8 33	Administration quotidienne durant 4 semaines	Mortalité Signes cliniques Poids corporel et apport alimentaire Apport en eau Ophthalmologie Hématologie Biochimie clinique Analyse d'urine Pathologie anatomique (poids corporel au moment de la nécropsie et poids des organes) Observations macroscopiques Histomorphologie Toxicocinétique	Dans l'ensemble, le portrait du perindopril était largement similaire, quel que soit le sel administré. Après l'administration orale des sels d'arginine et d'erbumine du perindopril, la plupart des principaux résultats, notamment la hausse de l'apport en eau et du volume urinaire, la diminution des taux sériques d'électrolytes (Na ⁺ et Cl ⁻), le plus faible poids du cœur, les érosions/ulcères de la muqueuse gastriques ou de moindre gravité que les résultats observés lors de l'étude de toxicologie antérieure d'une durée de 6 semaines menée sur des rats, aux mêmes doses de perindopril erbumine. Ces observations ont été considérées comme étant des effets de classe des inhibiteurs de l'ECA, en accord avec la littérature. En conclusion, dans les conditions de l'étude, les sels d'arginine et d'erbumine ont affiché un profil d'innocuité semblable.
Beagles (6 semaines)	3 par sexe par groupe + 6/sexe aux fins de l'évaluation toxicocinétique (J1 et J28)	Gavage oral	0 Sel d'arginine : 0,83 4,17 20,87 Sel d'erbumine : 4,17 20,87	Administration quotidienne durant 4 semaines	Mortalité Signes cliniques Poids corporel Apport alimentaire Signes vitaux (température rectale, électrocardiogramme, évaluations quantitatives et qualitatives) Examen des fèces Ophthalmologie Pathologie clinique (hématologie, biochimie clinique, analyse d'urine) Pathologie anatomique (poids des organes, observations macroscopiques, histomorphologie) Toxicocinétique	Dans les conditions de l'étude, il n'y avait aucune différence dans l'innocuité et le profil toxicocinétique des sels d'arginine et d'erbumine du perindopril.

L'administration de doses répétées de sel d'arginine du perindopril a été bien tolérée chez le rat et le chien et n'a pas provoqué de toxicité inattendue comparativement aux effets connus du sel d'erbumine. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 0,8 mg d'acide libre de perindopril/kg/jour chez le rat; elle s'accompagnait de variations mineures des taux sériques d'électrolytes et d'une diminution du poids du cœur chez les femelles. Ces variations étaient liées à la pharmacologie du perindopril. Des lésions gastriques ont été observées chez les animaux ayant reçu des doses élevées. Aucune toxicité manifeste n'a été relevée chez le chien, et la DSENO a été établie à 20,87 mg d'acide libre de perindopril/kg/jour chez le beagle.

Études de carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur le perindopril arginine.

Au cours de deux études, des souris B₆C₃F₁ et des rats Fischer 344 ont reçu du perindopril par voie orale équivalant à des doses de 0,92, 2,5 et 9,21 mg/kg/jour de perindopril arginine pendant 104 semaines. Aucune indication de carcinogénicité du perindopril n'a été relevée.

Études de génotoxicité

Les études avec le perindopril erbumine n'ont pas induit de mutation génétique (test d'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).

Le potentiel génotoxique du perindopril arginine a été évalué lors d'une série de tests in vitro et in vivo, présentés dans les tableaux suivants.

In vitro

Tableau 16 – Études de génotoxicité portant sur le perindopril arginine (in vitro)

Test	Concentration (µg d'acide libre de perindopril/boîte de Pétri)	Conclusion
Détection de mutations réverses chez des souches de <i>Salmonella typhimurium</i> auxotrophes pour l'histidine et d'<i>Escherichia coli</i> auxotrophes pour le tryptophane (test d'Ames)		
<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA1537 et TA98) et <i>Escherichia coli</i> (WP2 [pKM101] et WP2 uvrA [pKM101])	50 150 500 1500 5000 en présence et en l'absence de mélange S9	Aucune hausse significative, reproductible ou liée à la concentration du nombre de colonies, n'a été observée aux concentrations de perindopril arginine testées, quelle que soit la souche, avec ou sans activation métabolique par préincubation lors de l'étalement direct sur gélose. Dans les conditions de cette étude, le sel d'arginine du perindopril a été considéré comme dépourvu de potentiel mutagène.
Mutation du locus thymidine kinase (TK), test sur des cellules de lymphome de souris L5178Y		
Cellules de lymphome de souris L5178Y	0 112,5 225 450 900 1800 3685 en présence et en l'absence de S9	Dans deux expériences indépendantes, en présence et en l'absence de S9 (enzymes microsomiques de foie de rat), le sel d'arginine du perindopril à des concentrations allant jusqu'à 10mM n'a induit aucune mutation au locus TK des cellules de lymphome de souris L5178Y. Dans les conditions de cette étude et dans ce système de test, on a conclu que le sel d'arginine du perindopril n'est pas mutagène, que ce soit en présence ou en l'absence de S9.
Induction d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains de culture		
Lymphocytes primaires humains provenant du sang regroupé de trois volontaires masculins en bonne santé	1887 2358 3685 en présence et en l'absence de S9	On a conclu que le perindopril arginine induisait des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains de culture. En l'absence de S9, cet effet était provoqué uniquement par l'exposition prolongée au médicament. L'accumulation mitotique et les effets de la substance à l'étude sur la morphologie chromosomique faisaient en sorte qu'après une exposition prolongée (20 heures), on observait un raccourcissement des chromosomes, une accumulation mitotique et des aberrations chromosomiques. Dans ces cas, il a été impossible d'évaluer précisément la toxicité aux concentrations choisies pour l'analyse des aberrations chromosomiques. Ainsi, l'importance des données sur le plan biologique est difficile à évaluer. Il a été estimé qu'une sélection pertinente de concentrations à examiner pour déceler des aberrations chromosomiques n'a pas pu être effectuée pour cette phase de l'étude.

In vivo

Tableau 17 – Études de génotoxicité portant sur le perindopril arginine (in vivo)

Espèce (+ âge au début du traitement)	Nombre d'animaux	Voie d'administration	Concentration (mg d'acide libre de perindopril/kg)	Investigations majeures	Conclusion
Test cytogénétique sur des micronoyaux (moelle osseuse de souris) après administration orale					
Souris Swiss (OF1) (8 semaines)	4 groupes de 6 à 12 par sexe	Orale (gavage)	0 500 1000 2000	Toxicité générale Taux plasmatiques Acceptabilité de l'étude Évaluation de la génotoxicité	Aucune hausse statistiquement significative ou liée à la dose du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés n'a été observée chez les animaux ayant reçu du sel d'arginine du perindopril, comparativement aux témoins négatifs. Dans les conditions de cette étude, le sel d'arginine du perindopril était dépourvu de potentiel clastogène.

Le test d'Ames, le test sur des cellules de lymphome chez les souris, le test d'aberrations chromosomiques et le test sur des micronoyaux de moelle osseuse en utilisant des doses allant jusqu'à 2000 mg d'acide libre de perindopril/kg n'ont révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène. Des aberrations chromosomiques ont été relevées lorsque des lymphocytes humains ont subi une exposition prolongée (20 h) à 1294 µg d'acide libre de perindopril/mL. Cependant, le test a été considéré comme inapproprié, étant donné qu'il a été impossible d'évaluer précisément la toxicité. L'absence d'effet clastogène in vitro après une exposition plus prolongée (24 h) à des concentrations plus élevées (jusqu'à 3685 µg d'acide libre de perindopril/mL) lors du test sur des cellules de lymphome de souris, associé à l'absence de potentiel clastogène in vivo après l'administration d'une dose unique allant jusqu'à 2000 mg d'acide libre de perindopril/kg, appuient le potentiel non génotoxique global du sel d'arginine du perindopril.

Études de fertilité

Dans ces études, on a administré du perindopril erbumine par voie orale. Les doses ou concentrations indiquées ci-dessous sont exprimées en quantités de sel d'erbumine du perindopril. Un mg de perindopril erbumine équivaut à 0,83 mg d'acide libre de perindopril et à une dose de 1,23 mg de perindopril arginine.

Deux études ont porté sur l'administration de doses orales de 1-10 mg/kg/jour à des rats Wistar. Dans les deux cas, le gain pondéral des animaux a été réduit. La fertilité des mâles a diminué aux doses de 2 et de 4 mg/kg/jour dans 1 étude, mais aucun effet sur la fertilité des femelles ni sur le développement embryonnaire ou fœtal n'a été observé. Le taux de mortalité des ratons G₁ a augmenté à la dose de 4 mg/kg/jour, et un retard de croissance et de développement physique a été observé. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G₁.

Études de tératogénicité

Dans ces études, on a administré du perindopril erbumine par voie orale. Les doses ou concentrations indiquées ci-dessous sont exprimées en quantités de sel d'erbumine du perindopril. Un mg de perindopril erbumine équivaut à 0,83 mg d'acide libre de perindopril et à une dose de 1,23 mg de perindopril arginine.

Chez la souris traitée par voie orale à des doses ≤ 20 mg/kg/jour, le perindopril n'a pas été embryotoxique ni tératogène.

Chez le rat traité par voie orale à des doses ≤ 16 mg/kg/jour, le développement intra-utérin des fœtus n'a pas été modifié, mais on a observé une plus forte incidence d'hydronéphrose, qui semblait liée à la dose, et un retard d'ossification uniquement dans le groupe traité à la dose la plus élevée. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé.

Chez le lapin traité par voie orale à des doses ≤ 5 mg/kg/jour (dans de l'eau additionnée de chlorure de sodium à 0,9 %), on n'a pas observé de toxicité maternelle, ni d'embryotoxicité ou de tératogénicité sur les fœtus, à l'exception d'une légère augmentation des pertes après

implantation des ovules fécondés à la dose la plus élevée.

Chez le singe traité par voie orale à des doses ≤ 16 mg/kg/jour, la toxicité maternelle à dose élevée a entraîné une baisse de la consommation d'eau durant la période de traitement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus.

Études périnatales et postnatales

Dans ces études, on a administré du perindopril erbumine par voie orale. Les doses ou concentrations indiquées ci-dessous sont exprimées en quantités de sel d'erbumine du perindopril. Un mg de perindopril erbumine équivaut à 0,83 mg d'acide libre de perindopril et à une dose de 1,23 mg de perindopril arginine.

Une première étude a été menée chez des rates Wistar gravides recevant des doses orales de 0, 1, 2 et 3 mg/kg/jour de perindopril. À dose élevée, il y a eu une diminution mineure quoique significative de la consommation de nourriture.

Une deuxième étude a été menée à des doses de 0, 1, 4 et 16 mg/kg. À partir de 4 mg/kg/jour, une toxicité maternelle a été observée à la fin de la gestation et a provoqué une réduction de la consommation de nourriture et du gain pondéral. À la dose la plus élevée, une dystocie a causé la mort de 4 femelles durant la parturition. Les 3 doses ont réduit de façon significative le nombre de nouveau-nés, bien que le poids moyen des rats G_1 soit demeuré inchangé. Durant la période de lactation, les doses de 4 et de 16 mg/kg/jour ont entraîné une réduction liée à la dose du gain pondéral chez les mères G_0 et les rats G_1 , ainsi qu'une augmentation de la mortalité postnatale. À la plus forte dose, il y a eu un retard du développement physique et comportemental chez les rats G_1 , une réduction de la fertilité chez les mères G_1 , une polyurie chez les animaux G_1 , et des lésions rénales chez les parents G_1 . Aucun effet secondaire n'a été observé au sein de la génération G_2 .

Une étude complémentaire a été menée dans les mêmes conditions chez des rates gravides soumises à une dose unique de 16 mg/kg/jour et à une diète enrichie en sodium (1,9 g/kg). La correction de l'apport alimentaire en sodium a diminué la toxicité générale du perindopril chez les mères et leur progéniture.

Indapamide

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou i.v. ont été menées chez la souris, le rat et le cobaye. Par voie orale, la toxicité a été très faible ($DL_{50} > 3000$ mg/kg). Par voie i.v., la DL_{50} a varié entre 272 mg/kg chez le cobaye et 635 mg/kg chez la souris. La toxicité s'est manifestée par une horripilation, une bradypnée, une hypotonie, une diminution de l'activité motrice, une hypersensibilité, une mydriase et une vasodilatation à des doses parentérales > 400 mg/kg. L'administration d'indapamide conjointement avec de

l'hydralazine, de la méthildopa ou du propranolol n'a pas modifié la DL₅₀ orale des autres antihypertenseurs.

Études de toxicité chronique

Chez des rats soumis une fois par jour pendant 4 semaines à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg, on a constaté une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Une minéralisation dystrophique rénale, qui a été jugée imputable à une augmentation du débit urinaire, a été détectée chez toutes les femelles (5/5) du groupe traité à 200 mg/kg.

Chez des rats traités une fois par jour pendant 52 semaines à des doses de 0, 1, 10 ou 100 mg/kg, le taux de croissance des mâles a diminué de façon significative durant les 6 premières semaines, mais le poids des animaux en fin d'étude était comparable à celui des animaux témoins. Dans chaque groupe de traitement, deux femelles qui présentaient des signes de minéralisation dystrophique rénale sont mortes.

Chez des chiens traités une fois par jour pendant 6 mois à des doses de 0, 2, 20 et 200 mg/kg, les résultats pertinents ont été la diminution de la consommation de nourriture, la réduction du gain pondéral chez les mâles traités à dose la plus forte, la diminution de la tolérance au glucose et un effet salidiurétique marqué.

Chez des chiens traités une fois par jour pendant 56 semaines à 0, 1, 10 et 100 mg/kg (cette dernière dose ayant été ramenée à 50 mg/kg au 86^e jour), on a constaté une diurèse excessive chez tous les animaux traités et une diminution du gain pondéral. Dans le groupe traité à dose élevée, il y a eu une diminution de la consommation de nourriture, des modifications de l'ECG (altération de la repolarisation ventriculaire) liées à une baisse du niveau de potassium, un remplacement du muscle cardiaque par du tissu adipeux chez 4 animaux sur 8 et une hypertrophie apparente du cortex surrénalien chez 3 chiens sur 4.

Études de carcinogénéité

L'indapamide a été ajouté à la ration alimentaire de rats et de souris Charles River CDI à des doses de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour pendant 104 et 91 semaines, respectivement. Ces deux souches sont sensibles aux agents carcinogènes connus. On a observé, chez le rat, des modifications rénales d'origine médicamenteuse (néphrose tubulaire et minéralisation du parenchyme) et, chez la souris, une augmentation de la vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes. L'indapamide s'est avéré dénué de propriétés tumorigènes dans les conditions de l'expérimentation.

Études de tératogénéité

Chez la souris et le rat, l'administration d'indapamide ne s'est accompagnée d'aucun effet tératogène apparent.

Chez le lapin domestique recevant 0, 1, 5, 10 et 50 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale, on a noté une augmentation du taux de résorption à la dose de 50 mg/kg.

Chez le lapin blanc néo-zélandais recevant 0, 5, 30 et 180 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale, il y a eu une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral à la dose de 180 mg/kg pendant les 4 premiers jours de traitement. Deux femelles traitées à dose élevée ont perdu leur portée. Chez les autres animaux, le taux d'avortement et la taille des portées sont demeurés inchangés.

Étude de fertilité et de reproduction

Des tests ont été effectués sur des rats Wistar (souche SPF). L'administration d'indapamide à des doses de 0; 0,5; 2,5 et 25 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale pendant 70 jours, n'a pas eu d'effet sur les fonctions de reproduction. Le comportement et la capacité de reproduction de la descendance n'ont pas été modifiés, mais le taux de mortalité des nouveau-nés (générations F₂) a été affecté : 35 % à faible dose et 47 % à dose élevée, comparativement à 16 % chez les animaux témoins (la lactation insuffisante des mères pourrait en être la cause). Aucun effet indésirable sur les ratons de la génération F₃ n'a été observé.

Perindopril / Indapamide

Les études de toxicologie menées sur l'association composée de perindopril erbumine (76 %) et d'indapamide (24%) sont résumées ci-dessous.

Études de toxicité aiguë

Tableau 18 – Études de toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	Mâle	Orale	> 3000
Souris	Femelle	Orale	> 3000
Souris	Mâle	Intraveineuse	> 336
Souris	Femelle	Intraveineuse	> 336
Rat	Mâle	Orale	> 3000
Rat	Femelle	Orale	> 3000
Rat	Mâle	Intraveineuse	> 336
Rat	Femelle	Intraveineuse	> 336
Chien	Mâle	Orale	590*
Chien	Femelle	Orale	590*

Signes de toxicité : Chez la souris, aucun cas de mortalité n'a été rapporté durant les études portant sur l'administration orale et intraveineuse, et aucun signe de toxicité n'a été observé.

Par suite de l'administration orale chez des rats, des signes de toxicité gastrique et la mort de 1 femelle (1/6) ont été rapportés. Après administration intraveineuse, la plupart des rats avaient une diminution de l'activité motrice spontanée, des yeux à demi fermés, une position en chien de fusil, une tachypnée, une posture ventrale et une horripilation; des signes de toxicité gastrique ont été constatés à l'autopsie chez 2 mâles, et 1 mâle (1/6) sous 336 mg/kg a succombé.

Chez le chien traité par voie orale à des doses croissantes, on a observé des effets neuromusculaires provoqués, une hypothermie, une tachycardie et une hypotension (les animaux ont été sacrifiés).

Études de toxicité chronique

Tableau 19 – Études de toxicité chronique

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	13 sem.	10 M + 10 F	Orale	0 0,88 2,63 7,90	Les anomalies les plus marquées étaient fonction de la dose et liées à l'action du perindopril : augmentation de la consommation d'eau, baisse de la pression artérielle, hausse des concentrations sanguines d'urée, de créatinine, de potassium et de cholestérol, augmentation de la diurèse (également imputable à l'indapamide) et augmentation du poids des reins. Des signes d'insuffisance rénale (allant d'anomalies tubulaires à la fibrose) ont été observés à l'examen histologique aux doses intermédiaire et supérieure, et ont été associés à une néphrose osmotique, un effet du perindopril. Dose sans effet nocif observé (DSENO) proposée : 0,88 mg/kg/jour.
Rat	26 sem. + période de récupé- ration de 8 sem.	30 M + 30 F (doses de 0 et de 4,5 mg) 20 M + 20 F (doses de 0,5 et de 1,5 mg)	Orale	0 0,5 1,5 4,5	Une série de changements liés à la dose ont été observés aux doses de 0,5-4,5 mg/kg/jour. Tous ces changements, touchant les reins, cadraient avec l'activité pharmacologique des composés. À dose élevée, on a observé une augmentation non réversible de l'excrétion de calcium, de chlorure, d'urée et de créatinine à partir de la 13 ^e semaine, signe d'une insuffisance rénale. Aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles), il y a eu augmentation du poids des reins, irréversible à dose élevée. Trouvailles histologiques : hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et des artéoles afférentes assortie de lésions tubulaires évocatrices d'une néphrose osmotique aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles). Diminution réversible du poids du cœur chez les femelles (doses intermédiaire et élevée), sans modifications histologiques. DSENO proposée : 0,5 mg/kg/jour.

Espèce	Durée	N^{bre} d'animaux	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Chien	13 sem.	4 M + 4 F	Orale	0 1,31 5,25 21,0/10,5	Les animaux ont été sacrifiés pour des raisons éthiques après 24 jours de traitement à dose élevée (malgré une réduction de 50 % de la dose au 17 ^e jour). La mort a été associée à des lésions gastro-intestinales, accompagnées d'une déshydratation et d'une hypotension sévère. La dose intermédiaire s'est révélée la dose maximale non mortelle tolérée, mais son administration s'est accompagnée de signes cliniques (anorexie, perte de poids), d'hypotension, d'effets rénaux et de lésions du tube digestif (confirmées à l'examen histopathologique). DSENO proposée : 1,31 mg/kg/jour, avec des signes liés aux propriétés pharmacologiques des composés expérimentaux.
Chien	13 sem. + période de récupé- ration de 8 sem.	6 M + 6 F (doses de 0 et de 3,93 mg) 4 M + 4 F (doses de 1,31 et de 2,26 mg)	Orale	0 1,31 2,26 3,93	Aucun cas de mortalité n'a été rapporté. Les changements observés étaient liés à l'action pharmacologique des composés et fortement dépendants de la dose. À dose élevée, on a observé un début de toxicité sur la muqueuse gastrique (1 mâle) et une modification des paramètres liés à la numération érythrocytaire (mâles). Aucune anomalie histopathologique n'a été observée à la fin de la période de réversibilité. DSENO proposée : 2,26-3,93 mg/kg/jour.
Chien	26 sem. + période de récupé- ration de 8 sem.	6 M + 6 F (doses de 0 et de 3,93 mg) 4 M + 4 F (doses de 1,31 et de 2,26 mg)	Orale	0 1,31 2,26 3,93	Les seules anomalies observées étaient liées à l'action pharmacologique des substances expérimentales : réduction des électrolytes plasmatiques, diminution du poids du cœur, augmentation du poids des reins (femelles traitées à dose élevée). On n'a rapporté aucune lésion gastro-intestinale ni histologique. DSENO proposée : 3,93 mg/kg/jour.

Études de tératogénicité

Tableau 20 – Études de tératogénicité

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	25	Orale	0 1,31 5,25 21,0	Aucun effet tératogène n'a été observé; une DSENO de 21 mg/kg/jour peut donc être proposée pour cette étude. Comme dans les études portant sur l'emploi de l'indapamide et du perindopril en monothérapie, le gain pondéral et la consommation de nourriture ont diminué en fonction de la dose, alors que la consommation d'eau a augmenté. Ces effets observés chez les rates gravides n'ont pas affecté les paramètres liés à l'implantation et au développement embryonnaire, mais ont entraîné une diminution du poids moyen des fœtus et un retard de l'ostéof ormation (à faible dose et aux doses supérieures).
Lapin	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	20 (groupe témoin) 25 (groupes de traitement)	Orale	0 1,3 3,3 8,2	On a constaté des diminutions dépendantes de la dose du gain pondéral, une augmentation de la consommation de liquide et des épisodes de diarrhée chez les mères à toutes les doses. Il y a eu une augmentation des pertes après implantation des ovules fécondés et une légère diminution du poids des fœtus. La fréquence des diverses malformations observées chez les fœtus des mères traitées n'était pas statistiquement ni significativement différente de celle qu'on a notée dans les portées témoins et se comparait aux résultats obtenus à ce jour avec la souche et les espèces utilisées dans cette étude. DSENO proposée : < 1,3 mg/kg/jour pour ce qui est des effets observés chez les femelles gravides et > 8,2 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité embryo-fœtale et du potentiel tératogène.

Études de mutagénicité

Comme le perindopril et l'indapamide, évalués séparément, ne se sont pas révélés mutagènes dans le cadre d'une série d'études de mutagénicité et d'aberration chromosomique, aucune nouvelle étude n'a été menée sur leur emploi combiné.

Études de carcinogénicité

Le potentiel carcinogène du perindopril et de l'indapamide a été évalué dans le cadre d'études au long cours chez 2 espèces animales (la souris et le rat). Étant donné que les résultats de ces études ont été négatifs, aucune nouvelle étude n'a été menée sur l'emploi combiné de ces agents.

RÉFÉRENCES

1. Chanudet X, De Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *International Journal of Clinical Practice* 2001;55(4):233-239.
2. Flores O, Reverte M, Eleno N, Lopez-Novoa JM. Effect of the antihypertensive combination perindopril-indapamide (S5590) on renal function in normotensive rats. *Pharm Sci* 1995;1:219-222.
3. Laurent S. Clinical benefit of very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertension. *J Hypertension* 2001;19(suppl4):S1-S6.
4. Meyrier A, Dratwa M, Sennesael J, Lachaud-Pettiti V. Fixed low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with chronic heart failure. *Am J Hypertens* 1998;11:1087-1092.
5. Mogensen CE, Viberti GC, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Effect of low-dose perindopril / indapamide on albuminuria in Diabetes, Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003b, 41:1063-1071.
6. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, Dubourg O, De Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. Perindopril/Indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005a;23:2063-70.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ARCO^{SYL}® PLUS LD à 2,5 mg/0,625 mg
Pr ARCO^{SYL}® PLUS à 5 mg/1,25 mg et à 10 mg/2,5 mg

Comprimés pelliculés de perindopril arginine/indapamide

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS 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 d'ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS. Discutez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre état de santé et de votre traitement, et demandez-leur de vous faire part de toute nouvelle information concernant ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS.

AU SUJET DE CES MÉDICAMENTS

Les raisons d'utiliser ces médicaments :

ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS réunissent 2 principes actifs, le perindopril et l'indapamide, et sont utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée) légère à modérée.

Les effets de ces médicaments :

Le perindopril 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 ».

L'indapamide est un diurétique, souvent appelé « comprimés pour éliminer l'eau ». Il augmente les mictions (évacuation de l'urine). Cela fait diminuer la pression artérielle. L'indapamide agit sur la capacité des reins à réabsorber les électrolytes (sels).

Chacun de ces principes actifs diminue la pression artérielle et ils agissent ensemble pour la maîtriser.

Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Lorsque cet état perdure, les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins peuvent être endommagés, et il peut en résulter un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une insuffisance cardiaque ou rénale. Une pression artérielle élevée augmente aussi le risque de crises cardiaques. Diminuer la pression artérielle réduit le risque de survenue de ces maladies.

Ce médicament ne guérit pas votre hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer de prendre ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS de façon régulière, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans l'avis de votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ces médicaments :

Ne prenez pas ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS :

- si vous êtes allergique au perindopril arginine ou à tout autre inhibiteur de l'ECA, à l'indapamide ou à tout autre sulfamide, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition d'ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS;
- si vous 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, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, après avoir pris un inhibiteur de l'ECA ou en l'absence de cause connue. Assurez-vous de dire à

votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est déjà arrivé;

- si vous 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;
- si vous 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 ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS,
- si vous prenez déjà un médicament pour abaisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins;
- si vous éprouvez des difficultés à uriner;
- si vous souffrez d'une grave maladie du foie ou d'une affection appelée encéphalopathie hépatique (maladie dégénérative du cerveau);
- si vous souffrez d'une maladie des reins;
- si vous présentez un taux faible ou élevé de potassium dans le sang;
- si l'on soupçonne que vous souffrez d'une insuffisance cardiaque décompensée non traitée (grave rétention d'eau, difficulté à respirer);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. La prise d'ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé;
- si vous allaitez. ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS passent dans le lait maternel;
- si vous 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 médicinaux contenus dans ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS.
- si vous prenez des médicaments pour traiter des troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques) qui pourraient causer de graves arythmies cardiaques.
- êtes sous dialyse ou tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, ARCO^{SYL}® PLUS LD/ ARCO^{SYL}® PLUS pourraient 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).

Quels sont les ingrédients médicinaux :

Perindopril arginine et indapamide.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de titane, glycérol, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Sous quelles formes posologiques sont-ils offerts :

ARCO^{SYL}® PLUS LD : comprimés pelliculés à 2,5 mg de perindopril arginine/ 0,625 mg d'indapamide.

ARCO^{SYL}® PLUS (5 mg/1,25 mg) : comprimés pelliculés à 5 mg de perindopril arginine et à 1,25 mg d'indapamide.

ARCO^{SYL}® PLUS (10 mg/2,5 mg) : comprimés pelliculés à 10 mg de perindopril arginine et à 2,5 mg d'indapamide.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez ARCOSYL[®] PLUS LD ou ARCOSYL[®] PLUS, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ARCOSYL[®] PLUS LD ou ARCOSYL[®] PLUS si :

- vous êtes allergique à un médicament pour faire baisser la pression artérielle, quel qu'il soit;
- vous avez récemment subi ou allez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez une sténose aortique (rétrécissement du principal vaisseau sanguin prenant naissance dans le cœur), une cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou une sténose artérielle rénale (rétrécissement de l'artère qui achemine le sang aux reins);
- vous avez/ avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ) pour baisser votre pression artérielle; il est déconseillé de prendre ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS en même temps que ce type de médicament;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA); on reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN »;
- vous êtes sous hémodialyse;
- vous avez des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, de la gorge ou de la langue);
- vous souffrez d'une maladie du collagène (maladie de la peau) telle que le lupus érythémateux aigu disséminé ou la sclérodermie,
- vous souffrez d'athérosclérose (durcissement des artères);
- vous souffrez d'hyperparathyroïdie (mauvais fonctionnement de la glande parathyroïde);
- vous souffrez de la goutte;
- vous suivez un régime restrictif en sel ou prenez des succédanés du sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques, comprimés pour « éliminer l'eau »);
- vous prenez du lithium ou des diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamterène), puisqu'il faut éviter de prendre ces médicaments conjointement avec ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS;
- vous êtes déshydraté(e) ou avez récemment souffert de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous êtes sous aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang);
- vous présentez des troubles du rythme cardiaque d'origine congénitale ou des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous souffrez de malnutrition;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous avez d'autres problèmes de cœur, quels qu'ils soient;
- vous devez subir une anesthésie et/ou une intervention chirurgicale.
- 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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Les sportifs doivent savoir qu'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS contiennent une substance active (indapamide) pouvant induire une réaction positive aux tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une vigilance particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS. Des étourdissements, vertiges ou un évanouissement peuvent survenir après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. 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 ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS :

- lithium (utilisé dans le traitement des troubles bipolaires);
- agents influant sur l'activité sympathique;
- agents causant la libération de rénine;
- 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);
- agents augmentant le taux sérique de potassium, tels que les succédanés du sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétique, comprimés pour « éliminer l'eau »);
- digoxine (un médicament pour le cœur);
- médicaments comme l'insuline, les gliptines et la metformine, utilisés pour le traitement du diabète;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib, ou de fortes doses d'acide acétylsalicylique (plus de 3 g/jour);
- médicaments servant au traitement de l'anxiété et de la schizophrénie (p. ex., clozapine, rispéridone, pimozide);
- médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, p. ex., paroxétine, sertraline, citalopram) et les antidépresseurs tricycliques (imipramine);
- or, utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde;
- médicaments utilisés dans le traitement des troubles du rythme cardiaque (p. ex., digoxine, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, procaïnamide);
- allopurinol (pour le traitement de la goutte);
- corticostéroïdes par voie orale utilisés pour le traitement de

- l'asthme;
- cyclosporine, tacrolimus ou autres médicaments utilisés pour affaiblir le système immunitaire après une greffe d'organe;
- médicaments utilisés pour le traitement du cancer;
- baclofène, un relaxant des muscles squelettiques;
- comprimés de calcium ou autres suppléments de calcium;
- anesthésiques;
- agents de contraste iodés;
- laxatifs stimulants tels que le bisacodyl et le séné;
- antifongiques tels que l'amphotéricine B (par voie i.v.);
- ACTH (p. ex., tétracosactide) pour le traitement de l'arthrite ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin;
- alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments contre la douleur); ils peuvent entraîner une baisse de la pression artérielle et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout;
- antimicrobiens tels que la pentamidine;
- antibiotiques tels que la moxifloxacine, l'érythromycine par voie i.v. et la gentamicine;
- triméthoprime (pour le traitement des infections);
- estramustine (utilisé pour le traitement du cancer);
- inhibiteurs de l'endopeptidase neutre. Leur association avec ARCOSYL[®] PLUS LD ou ARCOSYL[®] PLUS n'est pas recommandée;
- sirolimus, évérolimus, temsirolimus et les autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés).
- le sulfate de dextran, un liquide spécial injecté par voie intraveineuse pour corriger une hypotension (basse pression artérielle) mettant la vie en danger;

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS exactement comme il vous a été prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour. Avalez le comprimé entier avec de l'eau.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS est de 1 comprimé une fois par jour, à prendre le matin, avant un repas. Votre médecin peut décider de modifier la posologie, en particulier si vous souffrez d'insuffisance rénale.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop d'ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS, contactez immédiatement votre médecin, infirmière ou pharmacien, le service des urgences 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 durant la journée prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- étourdissements, somnolence, fatigue, faiblesse, maux de tête, vertiges, malaise, chute
- éruptions cutanées, démangeaisons
- troubles gastro-intestinaux, douleur à l'estomac ou à l'abdomen, perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation, diarrhée
- altération du goût
- sécheresse de la bouche, toux sèche
- sautes d'humeur, troubles du sommeil
- transpiration
- crampes et/ou douleurs musculaires, douleurs articulaires, sensation de picotement et de fourmillement

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

Si vous perdez connaissance, cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin.

ARCOSYL[®] PLUS LD/ ARCOSYL[®] PLUS peuvent 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 : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE					
Symptôme / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale	
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Peu fréquents	Aggravation possible d'un lupus préexistant (maladie affectant la peau, les articulations et les reins)			✓	
	Faible pression artérielle : Étourdissements, évanouissements, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout			✓	
	Angio-œdème et réaction allergique grave : enflure du visage, des yeux, ou de la langue, difficultés à avaler et à respirer, respiration sifflante, crampes abdominales, inconfort ou oppression thoracique, urticaire et démangeaisons généralisées, éruptions cutanées, fièvre, perte de connaissance*				✓
	Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓		
	Problème de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓		
	Rythme cardiaque rapide ou irrégulier		✓		
	Bronchospasme (difficulté à respirer)				✓
	Douleur thoracique		✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	Œdème : enflure des jambes, pieds et chevilles	✓		
	Pemphigoïde/ pemphigus : formation d'une grappe de cloques sur la peau			✓
Rare	Augmentation des taux de calcium dans le sang : perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation et douleurs à l'estomac		✓	
	Aggravation du psoriasis		✓	
Très rare	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe		✓	
	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue, faiblesse		✓	
	Inflammation du pancréas : douleurs abdominales qui durent et s'aggravent en position couchée, nausées, vomissements		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
			✓
		✓	
			✓
Fréquence inconnue			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Augmentation de la glycémie (taux de sucre dans le sang) : mictions (évacuation de l'urine) fréquentes, soif, faim	✓		
Augmentation du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		✓	
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang : enflure et rougeur aux articulations		✓	
Troubles oculaires : Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision floue			✓
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicite, sensibilité ou faiblesse musculaire, coloration brune des urines		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, sommolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	

* Plus fréquent chez les personnes de race noire.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ARCOSYL® PLUS LD/ ARCOSYL® PLUS, veuillez communiquer avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.servier.ca, ou en communiquant avec le promoteur, Servier Canada Inc., au 1-800-363-6093.

Servier Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

SERVIER CANADA INC.
235, boulevard-Armand Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Dernière révision : 5 juin 2018

COMMENT CONSERVER CES MÉDICAMENTS

Conserver ces médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

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

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

DECLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) 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.