

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrBio-PERINDOPRIL**  
**Comprimés de Périndopril Erbumine USP**  
**2 mg, 4 mg et 8 mg**

**Inhibiteur de l'enzyme deconversion de l'angiotensine**

**Biomed Pharma**  
**1B-9450 Boul. Langelier**  
**Montreal, Quebec**  
**H1P 3H8, Canada**

**Date de révision:**

**07 juillet 2020**

**Numéro de contrôle: 239989**

## Table des matières

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	17
LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	24
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE .....	30
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	30
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
ESSAIS CLINIQUES.....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	47
TOXICOLOGIE .....	48
RÉFÉRENCES .....	59
<b>PARTIE III: INFORMATION POUR LES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>60</b>

## PrBio-PERINDOPRIL

Comprimés de Périndopril erbumine 2 mg, 4 mg et 8 mg USP

### PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/force	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 2 mg, 4 mg et 8 mg	Lacs en aluminium de D&C JAUNE #10, FD&C BLEU #1, FD&C JAUNE # 6 (colorant pour Bio-PERINDOPRIL 4 mg et 8 mg), silice colloïdale hydrophobe, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Bio-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) est indiqué pour:

- Hypertension
  - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier les diurétiques thiazidiques.
  - L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine dans l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies et, par conséquent, son utilisation dans cette condition n'est pas recommandée.
  - L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de périndopril erbumine avec des agents antihypertensifs autres que les diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque congestive
  - Le traitement de l'insuffisance cardiaque légère à modérée congestive, généralement comme thérapie d'appoint aux diurétiques, et le cas échéant un glycoside Digitalis. Le traitement doit être initié sous un contrôle médical rapproché. L'innocuité et l'efficacité du Bio-PERINDOPRIL n'ont pas été démontrées pour les patients de la catégorie IV de la New York Heart Association.
- Hypertendus et/ou post-MI les patients avec la maladie coronarienne stable.
  - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients souffrant d'hypertension ou d'infarctus du myocarde et d'une maladie coronarienne stable.

Le périndopril erbumine a été démontré pour réduire le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus

du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez des patients légers ou modérément hypertensifs atteints d'une maladie coronarienne stable, ou chez des patients ayant un antécédent (> 3 mois) infarctus du myocarde et maladie coronarienne stable, y compris les patients ayant ne revascularisation antérieure lorsqu'ils sont administrés comme complément au traitement conventionnel comme les inhibiteurs des plaquettes, les bêta-bloquants, les agents d'abaissement des lipides, les nitrates, le calcium bloqueurs de canaux ou diurétiques. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

### **Gériatrie (> 65 ans d'âge):**

Bien que l'expérience clinique n'ait pas identifié de différences significatives dans la réponse entre les personnes âgées (> 65 ans) et les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées.

### **Pédiatrie:**

La sécurité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser dans ce groupe d'âge.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Bio-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) est contre-indiqué dans:

- Les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation. Pour obtenir une liste complète, consultez (FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème héréditaire/idiopathique, ou un angio-œdème lié au traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les femmes enceintes, qui ont l'intention de devenir enceintes ou qui n'ont pas recours à une contraception adéquate (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, populations spéciales, femmes enceintes).
- Femmes allaitantes (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, populations spéciales, femmes allaitantes).
- Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de la carence en lactase de Lapons comme le Bio-PERINDOPRIL contiennent du lactose (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, sensibilité/résistance).
- Combinaison avec sacubitril/Valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème.
- Combinaison avec de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), y compris les Bio-PERINDOPRIL, avec l'aliskirène-contenant de la drogue chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou modérée à sévère, d'insuffisance rénale (DFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>). (voir mises en garde ET PRÉCAUTIONS, Double Blocage du Système Rénine-

Angiotensine (RAS) et Rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double Blocage du Système Rénine-Angiotensine (RAS) avec les inhibiteurs de l'ECA, les Ara-ii ou l'aliskirène-contenant de la drogue)

- Patients avec des traitements extracorporel menant au contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES),
- Patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose de l'artère rénale dans un seul rein fonctionnel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Avertissements et précautions graves

**Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des blessures ou même la mort du fœtus en développement. Quand la grossesse est détectée, le Bio-PERINDOPRIL devrait être discontinué aussitôt que possible.**

### Général

#### **Conduire un véhicule ou effectuer d'autres tâches dangereuses**

Périndopril peut avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Si les patients souffrent d'étourdissements, de maux de tête, de fatigue, de lassitude ou de nausées, la capacité de réagir peut-être altérée. La prudence est recommandée avec le Bio-PERINDOPRIL surtout au début du traitement.

#### **Angio-œdème de la tête et du cou**

Un angio-œdème potentiellement mortel a été rapporté avec des inhibiteurs de l'ECA. L'incidence globale est d'environ 0,1 à 0,2%. On pense que l'étiologie est non-immunogénicité et peut être liée à l'activité accentuée de la bradykinine. Habituellement, l'angio-œdème est un oedème non-piqûres de la membrane mucous de la peau et du tissu sous-cutané.

L'angio-œdème impliquant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx a été signalé chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA, y compris le périndopril erbumine. L'angio-œdème associée à l'implication du larynx peut être fatale. Si le stridor ou l'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte se produit, le Bio-PERINDOPRIL doit être immédiatement discontinué, le patient est traité de façon appropriée conformément aux soins médicaux acceptés, et il est soigneusement observé jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Dans les cas où le gonflement est confiné à la face et les lèvres, la condition se résout généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsqu'il y a implication de la langue, de la glotte ou du larynx, l'angio-œdème peut être fatale en raison d'une obstruction des voies respiratoires, une thérapie appropriée (y compris, mais sans s'y limiter, 0,3 à 0,5 ml de solution d'épinéphrine sous-cutanée 1:1000 et d'oxygène) doit être administrée promptement (Voir EFFET INDÉSIRABLES).

Le traitement de l'angio-œdème progressive devrait être agressif. Faute d'une réponse rapide à la thérapie médicale, les méthodes mécaniques pour sécuriser une voie aérienne doivent être utilisés avant l'oedème massif complique l'intubation buccale ou nasale.

Les patients qui répondent au traitement médical doivent être observés avec soin pour un éventuel

phénomène de rebond.

Le début de l'angio-œdème associé à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA peut être retardé pendant des semaines ou des mois.

Les patients peuvent avoir plusieurs épisodes d'angio-œdème avec des intervalles longs sans symptôme.

L'angio-œdème peut se produire avec ou sans urticaire.

L'incidence de l'angio-œdème durant la thérapie par l'inhibiteur de l'ECA a été déclarée plus élevée en noir que chez les patients non noirs.

Il y a des rapports que la commutation d'un patient à un autre inhibiteur d'ECA pourrait être suivie par une récurrence de l'angio-œdème. En raison de la gravité potentielle de cet événement rare, un autre inhibiteur de l'ECA ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans rapport avec la thérapie d'inhibiteur d'ECA peuvent être à risque accru d'angio-œdème tout en recevant un inhibiteur d'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de DPP-IV et d'inhibiteurs de NEP**

Les patients qui prennent un inhibiteur mTOR concomitant (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur du DPP-IV (p. ex. sitagliptine) ou un inhibiteur de la endopeptidase neutre (NEP) peuvent être à risque accru d'angio-œdème. La prudence doit être utilisée lors de l'amorce d'un traitement inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR, DPP-IV ou NEP ou vice-versa (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Angio-œdème intestinal**

L'angio-œdème intestinale a été signalée chez des patients traités avec des inhibiteurs d'ECA. Ces patients présentent des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'antécédents d'angio-œdème faciale et les niveaux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiquée par des procédures, y compris la tomographie abdominale ou échographie, ou à la chirurgie, et les symptômes résolus après avoir arrêté l'inhibiteur de l'ECA. L'angio-œdème intestinale devrait être incluse dans le diagnostic différentiel des patients sur les inhibiteurs d'ECA présentant la douleur abdominale.

### **Cardiovasculaires**

#### **Maladie coronarienne stable**

Si un épisode d'angine de poitrine instable (majeure ou non) se produit au cours du premier mois de traitement périndopril, une évaluation attentive de l'avantage/risque doit être effectuée avant la continuation du traitement.

## **Hypotension**

Bio-PERINDOPRIL peut provoquer une hypotension symptomatique. Le périndopril erbumine a été associé à l'hypotension chez 0,3% des patients hypertendus non compliqués dans les essais contrôlés par placebo aux États-Unis. Les symptômes liés à l'hypotension orthostatique ont été signalés chez un autre 0,8% des patients. Il est plus susceptible de se produire après la première ou la deuxième dose ou quand la dose est augmentée et chez les patients qui sont le volume appauvri par la thérapie diurétique, la restriction de sel diététique, la dialyse, la diarrhée, ou les vomissements ou avec la fonction rénale altérée. Le volume et/ou l'épuisement du sel doivent être corrigés avant l'initiation de la thérapie avec le Bio-PERINDOPRIL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire et/ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale associée, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un myocarde infarctus, déficits neurologiques, oliguria et/ou azotémie progressive et, rarement, dans l'insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez tous les patients à risque élevé, il est conseillé d'amorcer un traitement avec le Bio-PERINDOPRIL 2 mg.

En raison de la chute potentielle de la pression artérielle chez ces patients, la thérapie avec le Bio-PERINDOPRIL devrait être commencée sous la surveillance médicale très étroite. Ces patients devraient être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que la dose de Bio-PERINDOPRIL et/ou diurétique est augmentée.

Dans les études contrôlées versus le placebo et d'autres inhibiteurs de l'ECA, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée n'a pas été associée à une réduction significative de la pression artérielle par rapport au placebo (voir les ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE-pharmacodynamique).

Si l'hypotension survient, le patient doit être placé en position couchée et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium de 0,9%. Une réponse hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à d'autres doses qui peuvent généralement être donnés sans difficulté une fois que la pression artérielle a augmenté après l'expansion du volume. Toutefois, il convient de prendre en considération les doses inférieures de Bio-PERINDOPRIL et/ou de thérapie diurétique concomitante réduite.

### **Sténose aortique/cardiomyopathie Hypertrophic:**

Comme pour d'autres inhibiteurs de l'ECA, le Bio-PERINDOPRIL doit être administré avec prudence aux patients atteints de sténose de la valve mitrale et d'obstruction dans le déversement du ventricule gauche, comme la sténose aortique ou la cardiomyopathie hypertrophique. On s'inquiète des raisons théoriques selon lesquelles les patients atteints de sténose aortique pourraient être exposés à un risque particulier de diminution de la perfusion coronaire lorsqu'ils sont traités



avec des vasodilatateurs, y compris des inhibiteurs de l'ECA, parce qu'ils ne développent pas autant de réduction postcharge. Vasodilatateurs peut avoir tendance à baisser la pression diastolique, et donc la pression coronaire, sans produire la réduction concomitante de la demande d'oxygène myocardique qui accompagne normalement la vasodilatation.

### **Double blocus du système rénine-angiotensine (RAS)**

Il existe des preuves que la coadministration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le périndopril erbumine, ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, de hyperkaliémie et détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients souffrant de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou de déficience rénale modérée à grave (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation de Bio-PERINDOPRIL en combinaison avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

En outre, la cogestion des inhibiteurs de l'ECA, y compris le Bio-PERINDOPRIL, avec d'autres agents bloquant les RAS, tels que les ARA ou les aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation fréquence d'hypotension grave, insuffisance rénale et hyperkaliémie.

### **L'aldostérone primaire**

Les patients souffrant d'aldostérone primaire ne répondront généralement pas aux médicaments anti-hypertensifs agissant par inhibition des RAS. Par conséquent, l'utilisation de Bio-PERINDOPRIL n'est pas recommandée chez ces patients.

### **Hématologiques**

#### **Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie:**

La neutropénie/agranulocytose, la thrombocytopénie et l'anémie ont été signalées chez des patients recevant des inhibiteurs d'ECA. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de complications, la neutropénie se produit rarement. Périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de la maladie vasculaire du collagène, comme le lupus érythémateux systémique ou la sclérodermie, et ceux sur la pharmacothérapie multiple avec des agents connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppressive (immunosuppresseur thérapie, traitement avec Allopurinol ou procaïnamide), ou une combinaison de ces facteurs de complications, surtout s'il y a une fonction rénale altérée préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves, qui, dans quelques cas, n'ont pas réagi à un traitement antibiotique intensif (voir les avertissements et les précautions-la surveillance et tests de laboratoire). Les patients devraient être instruits de signaler n'importe quel signe d'infection.

## **Hépatique**

### **Insuffisance hépatique:**

Rarement, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome qui commence avec la jaunisse cholestatique et progresse à fulminante nécrose hépatique et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA qui développent une jaunisse ou des élévations marquées d'enzymes hépatiques devraient interrompre l'inhibiteur de l'ECA et recevoir un suivi médical approprié.

## **Immunitaire**

**Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition à la membrane (patients d'hémodialyse):** Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés avec des membranes à flux élevé (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être stoppée immédiatement si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave se produisent. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, on devrait envisager d'utiliser un type différent de membrane de dialyse ou une autre classe d'agents antihypertensifs.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse LDL:**

Rarement, les patients recevant des inhibiteurs d'ECA pendant l'aphérèse à lipoprotéines de faible densité avec l'absorption de sulfate de dextrane ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles. Ces réactions ont été évitées en retenant temporairement le traitement inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation:**

Il y a eu des rapports isolés de patients subissant des réactions anaphylactoïdes soutenues, menaçant la vie tout en recevant des inhibiteurs d'ECA pendant le traitement de désensibilisation avec le venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque des inhibiteurs de l'ECA ont été temporairement retenus pendant au moins 24 heures, mais ils ont réapparu lors d'un redéfi accidentel.

### **Réactions Nitritoid – or:**

Les réactions Nitritoid (les symptômes incluent la rougeur faciale, les nausées, les vomissements, et l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez les patients sur la thérapie avec l'or injectable (aurothiomalate de sodium) et le traitement concomitant d'inhibiteur d'ECA comprenant Bio-PERINDOPRIL (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Considérations Peri-opératoires**

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter les effets d'anesthésie et d'analgésiques. Chez les patients qui subissent une chirurgie majeure ou pendant l'anesthésie avec des agents qui produisent une hypotension, Bio-PERINDOPRIL bloquera la formation de l'angiotensine II qui pourrait autrement se produire secondairement à la libération de rénine compensatoire. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention chirurgicale. Si l'hypotension se produit et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par l'expansion du volume.

## **Rénale**

### **Altération de la fonction rénale:**

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), on peut prévoir des changements dans la fonction rénale chez les sujets sensibles.

Dans les cas de déficience rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), le dosage initial de la périndopril doit être ajusté en fonction de la clairance de la créatinine du patient et ensuite de la réponse du patient au traitement. La surveillance de routine du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour ces patients (voir les avertissements et les précautions-la surveillance et tests de laboratoire).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le Bio-PERINDOPRIL ou le Ara avec des médicaments contenant de la aliskirène, est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). (voir CONTRE-INDICATIONS et interactions médicamenteuses, double blocage du système rénine-angiotensine (RAS) avec Ara, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments contenant de l'aliskirène).

### **Patients hypertendus souffrant d'insuffisance cardiaque congestive:**

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère, où la fonction rénale peut dépendre de l'activité du RAAS, le traitement avec des inhibiteurs d'ECA, y compris le Bio-PERINDOPRIL, peut être associé au oliguria et/ou à l'azotémie progressif, et rarement avec les reins aigus l'échec et/ou la mort.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, l'hypotension consécutive à l'initiation de la thérapie avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une altération supplémentaire de la fonction rénale. Une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été signalée dans cette situation.

### **Patients hypertendus avec sténose artérielle rénale:**

Dans les essais cliniques chez des patients hypertendus ayant une sténose de l'artère rénale

unilatérale ou bilatérale, on a observé chez 20% des patients des augmentations d'azote et de créatinine sérique dans l'urée sanguine. L'expérience avec les inhibiteurs de l'ECA suggère que ces augmentations sont généralement réversibles lors de l'abandon du médicament. Chez ces patients, la fonction rénale devrait être surveillée pendant les premières semaines de la thérapie. Les inhibiteurs de l'ECA doivent être évités chez les patients présentant une sténose artérielle rénale connue ou soupçonnée. Lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est administré à un patient souffrant d'une sténose de l'artère rénale fournissant un rein solitaire ou une sténose de l'artère bilatérale, une insuffisance rénale aiguë peut se produire. L'inhibition de l'ECA peut également entraîner une diminution de la fonction rénale chez les patients souffrant de sténose de l'artère fournissant un rein transplanté. On croit que la sténose de l'artère rénale réduit la pression dans l'artériole glomérulaire afférente, et la pression hydrostatique transglomérulaire est ensuite maintenue par la constriction induite par l'angiotensine II d'efférente artériole. Quand un inhibiteur d'ECA est donné, l'efférente artériole détend, les chutes de filtration glomérulaire, et l'insuffisance rénale peut résulter. L'occlusion de la thrombose d'une artère rénale stenosed peut être précipitée par des inhibiteurs de l'ECA. (voir la avertissements et précautions-surveillance et essais en laboratoire).

Certains patients hypertensifs sans maladie vasculaire rénale apparente préexistante ont développé des augmentations de l'azote de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement mineures et transitoires. Ces augmentations sont plus susceptibles de se produire chez les patients traités de façon concomitante avec un diurétique et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale préexistante. Réduction des dosages de Bio-PERINDOPRIL, le diurétique ou les deux peuvent être nécessaires. Dans certains cas, l'interruption de l'une ou l'autre des drogues peut être nécessaire. L'évaluation des patients hypertendus doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si la détérioration de la fonction rénale s'est produite après un traitement avec un inhibiteur de l'ECA, elle risque d'être précipitée par une autre et, chez ces patients, l'utilisation d'une autre classe d'agents antihypertensifs serait préférable. Les patients souffrant d'une maladie artérielle rénale unilatérale présentent un problème particulier, car la détérioration de la fonction peut ne pas être apparente à partir de la mesure de l'urée sanguine et de la créatinine sérique.

### **Protéinurie:**

Certains inhibiteurs de l'ECA ont été associés à l'occurrence (jusqu'à 0,7%) des protéinuries (< 1 gramme/24 heures) et/ou à la diminution de la fonction rénale chez les patients présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes: la vieillesse, la maladie rénale préexistante, le traitement concomitant avec des diurétiques économes en potassium ou des doses élevées d'autres diurétiques, une réserve cardiaque limitée ou un traitement avec un médicament anti-inflammatoire non stéroïdiens.

Périndoprilate, la forme active de périndopril, est dialysable avec un dégagement de 70 ml/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Hyperkaliémie et agents augmentant le potassium sérique:**

Dans les essais cliniques, l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,5 mEq/L) s'est produit chez environ 2,2% des patients hypertendus comparativement à 1,4% dans le placebo (voir effets indésirables). Dans la plupart des cas, ce sont des valeurs isolées qui se résolvent malgré une thérapie continue. Dans les études contrôlées, aucun patient n'a cessé la thérapie due à hyperkaliémie.

Les facteurs de risque de développement des hyperkaliémie peuvent comprendre une déficience rénale, une aggravation de la fonction rénale, le diabète sucré, les patients âgés, les événements interactifs, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et le utilisation concomitante de diurétiques économes en potassium (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride), suppléments de potassium, substituts de sel contenant du potassium ou tout médicament associé à l'augmentation du potassium sérique (p. ex., aliskirène, AINS, l'héparine, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime et la combinaison dose fixe avec le sulfaméthoxazole, les bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine, qui devraient être utilisés avec prudence, si du tout, avec le Bio-PERINDOPRIL (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions médicamenteuses). L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques économes en potassium ou de substituts de sels contenant du potassium, en particulier chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, peut entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois fatales. Chez certains patients, l'hyponatrémie peut coexister avec le hyperkaliémie (voir la avertissements et précautions-surveillance et essais en laboratoire). Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique et de l'urée est recommandée.

### **HYPERTENSION RÉNOVASCULAIRE**

Il y a un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque le patient avec sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose de l'artère à un seul rein fonctionnel sont traités avec des inhibiteurs de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS). Le traitement avec des diurétiques peut être un facteur contributif. La perte de la fonction rénale peut se produire avec seulement des changements mineurs dans la créatinine sérique même chez les patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale.

### **Respiratoire**

#### **Toux:**

Une toux sèche et persistante, qui disparaît habituellement seulement après le retrait ou l'abaissement de la dose de périndopril erbumine a été rapporté. Cette possibilité devrait être considérée comme faisant partie du diagnostic différentiel de la toux.

La toux est souvent pire lorsqu'elle est couchée ou la nuit, et a été signalée plus fréquemment chez

les femmes (qui représentent 2/3 des cas signalés). Les patients qui toussent peuvent avoir une réactivité bronchique accrue par rapport à ceux qui ne le font pas. La fréquence plus élevée observée de cet effet secondaire chez les non-fumeurs peut être due à un niveau plus élevé de tolérance des fumeurs à la toux.

La toux est probablement due à la stimulation du réflexe de toux pulmonaire par la kinines (bradykinine) et/ou les prostaglandines, qui s'accumulent à cause de l'inhibition de l'ECA. Une fois qu'un patient a développé la toux intolérable, une tentative peut être faite pour commuter le patient à un autre inhibiteur d'ECA; la réaction peut se reproduire, mais ce n'est pas invariablement le cas. Un changement à une autre catégorie de médicaments peut être exigé dans les cas graves.

### **Sensibilité/résistance**

En raison de la présence de lactose, les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de la carence en lactase de Lapons ne doivent pas prendre de Bio-PERINDOPRIL.

### **Peau**

Les réactions dermatologiques caractérisées par les éruptions prurigineuses maculo-papuleuse et parfois la photosensibilité ont été signalées avec un autre inhibiteur de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois sévères (éruptions Lichenoid, psoriasis, pemphigus comme éruption cutanée, rosacée, syndrome de Stevens-Johnson, etc.) se sont produites.

Les patients qui développent une réaction cutanée avec un inhibiteur d'ECA ne peuvent pas lorsqu'ils sont passés à un autre médicament de la même classe, mais il y a des rapports de réactivité croisée.

### **Populations spéciales**

#### **Femmes enceintes:**

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer la morbidité et la mortalité fœtales et néonatales lorsqu'elles sont administrées aux femmes enceintes. Lorsque la grossesse est détectée, le Bio-PERINDOPRIL doit être discontinué aussitôt que possible (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, car elle a été associée à des lésions fœtales et néonatales, y compris l'hypotension, l'hypoplasie du crâne néonatal, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort.

Le oligoamnios a également été rapporté, vraisemblablement à la suite d'une diminution de la fonction rénale fœtale, associée aux contractures des membres du fœtus, à la déformation de l'électroplastie et au développement des poumons en plastique.

On a aussi signalé la prématurité, l'artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles ainsi que les malformations neurologiques après l'exposition au premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons ayant un antécédent d'exposition in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent être observés de près pour l'hypotension, l'oliguria et l'hyperkaliémie. Si oliguria se produit, l'attention devrait être dirigée vers le soutien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. La transfusion ou la dialyse d'échange peut être exigée comme moyen de renverser l'hypotension et/ou de substituer pour la fonction rénale altérée; Toutefois, l'expérience limitée de ces procédures n'a pas été associée à un avantage clinique important.

Périndoprilate, la forme active de périndopril, peut être retiré du corps par hémodialyse (voir les actions et la pharmacologie clinique-pharmacocinétique et le métabolisme, les populations particulières et les conditions-insuffisance rénale).

**Données sur les animaux:** Voir partie II-information scientifique – TOXICOLOGIE, études tératogènes.

**Femmes allaitantes:**

La présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été signalée dans le lait maternel. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant l'allaitement maternel (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Pédiatrie:**

La sécurité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser dans ce groupe d'âge.

**Gériatrie (> 65 ans d'âge):**

Bien que l'expérience clinique n'ait pas identifié de différences significatives dans la réponse entre les personnes âgées (> 65 ans) et les patients plus jeunes, on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées.

L'insuffisance rénale est communément observée chez les personnes âgées. Il faut donc prendre soin de la prescription de Bio-PERINDOPRIL aux patients âgés. La dose initiale de Bio-PERINDOPRIL chez les personnes âgées devrait toujours être de 2 mg par jour et les patients devraient être surveillés de près pendant les phases initiales du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans une étude de 91 patients âgés d'un âge moyen de 71,9 ans, une augmentation de 6% du taux de potassium sérique s'est produite au cours du premier mois de traitement et est restée stable. Il n'y a pas eu de changement dans le groupe dans l'urée sanguine, la créatinine ou la clairance de la créatinine.

Un soin particulier doit être fait chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive qui ont une insuffisance rénale et/ou hépatique.

### **Patients diabétiques:**

Chez les patients diabétiques traités avec des agents antidiabétiques oraux ou de l'insuline, le contrôle glycémique doit être surveillé de près pendant le premier mois de traitement avec un inhibiteur de l'ECA.

### **Les patients atteints d'insuffisance hépatique**

L'hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), les élévations des enzymes hépatiques et/ou la bilirubine sérique ont eu lieu pendant la thérapie avec des inhibiteurs d'ECA, chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, les changements ont été inversés lors de l'arrêt du médicament.

Des élévations d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique ont été rapportées avec le périndopril erbumine (voir les EFFETS INDÉSIRABLES). Si le patient qui reçoit le Bio-PERINDOPRIL éprouve des symptômes inexplicables, en particulier pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé d'effectuer un ensemble complet de tests de fonction hépatique et toute autre investigation nécessaire. L'arrêt de Bio-PERINDOPRIL devrait être pris en considération le cas échéant.

Le Bio-PERINDOPRIL doit être utilisé avec prudence particulière chez les patients souffrant d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, des tests de fonction hépatique de base devraient être obtenus avant l'administration du médicament et une surveillance étroite des réactions et des effets métaboliques devrait s'appliquer.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### **Surveillance hématologique**

La surveillance périodique des numérations de globules blancs est conseillée chez les patients souffrant de maladies vasculaires du collagène telles que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et celles sur la pharmacothérapie multiple avec des agents connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppressive ( thérapie immunosuppresseur, traitement avec Allopurinol ou procaïnamide), ou combinaison de ces facteurs de complications, surtout s'il existe une fonction rénale altérée préexistante.

#### **Surveillance des fonctions rénales**

La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min). Une surveillance particulièrement soignée est requise chez les patients hypertendus atteints d'une sténose artérielle rénale. Chez ces patients, la fonction rénale devrait être surveillée pendant les premières semaines de la thérapie.



## **Surveillance de l'électrolyte**

Si l'utilisation concomitante de diurétiques économes en potassium, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium, de médicaments associés à l'augmentation du potassium sérique ou d'autres inhibiteurs RAAS est jugée appropriée, une surveillance régulière du potassium sérique et l'urée est recommandée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables des médicaments**

Les réactions indésirables les plus fréquentes observées avec les périmopril sont: toux, étourdissements, céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées et dyspepsie).

Les réactions indésirables les plus graves sont: la réaction d'hypersensibilité (angio-œdème), la dysfonction rénale (chez les patients à risque élevé), la pancréatite, les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopenie).

Au cours de l'évaluation de la sécurité à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, les graves effets indésirables survenus avec la plus haute fréquence étaient l'angine de poitrine et l'hypotension orthostatique.

Les réactions médicamenteuses les plus sévères découlant de l'expérience post-commercialisation étaient la pancréatite et les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopenie).

### **Essais cliniques réactions indésirables des médicaments**

*Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions très précises, les taux de réaction indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour obtenir des taux approximatifs.*

- **Hypertension**

Périmopril erbumine a été évalué pour la sécurité chez environ 3400 patients souffrant d'hypertension artérielle (1216 patients dans des essais cliniques contrôlés, dont 181 patients âgés). Périmopril erbumine a été évaluée pour la sécurité à long terme chez environ 1000 patients traités pendant  $\geq 1$  an.

Durant les essais cliniques, les réactions indésirables les plus graves survenant chez des patients hypertendus traités par périmopril étaient l'oedème angioneurotique et l'insuffisance rénale.

Dans une étude européenne ouverte portant sur environ 47 000 patients souffrant d'hypertension

essentielle, vu dans la pratique médicale quotidienne, et traités pendant 1 an avec périndopril erbumine, avec ou sans plusieurs autres médicaments, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient: la toux (9,7%), les symptômes digestifs (2,0%), la fatigue (1,8%), le mal de tête (1,4%) et les étourdissements (1,4%). Dans cette étude, au total, 5,1% des patients se sont retirés en raison d'événements indésirables, 3,2% en raison de la toux.

Dans les essais américains contrôlés par placebo, 1012 patients ont reçu soit une monothérapie périndopril (n = 630), périndopril/HCT (n = 159), soit un placebo (n = 230). Le tableau 1 présente des réactions indésirables qui se sont produites chez  $\geq 1\%$  des patients traités par monothérapie périndopril ou par placebo.

**Tableau 1: Les événements indésirables sans attribution à la thérapie, et ceux qui sont considérés comme potentiellement ou probablement liés à la thérapie, ont rapporté dans  $\geq 1\%$  des patients traités pour l'hypertension dans les essais américains contrôlés par placebo**

	Effets indésirables, non liés au traitement		Éventuellement ou probablement des événements indésirables liés au traitement	
	Périndopril n=630	Placebo n=223	Périndopril n=630	Placebo n=223
Mal de tête	26,0	29,6	9,4	10,8
Toux	13,0	4,5	6,2	1,8
Asthénie	8,7	9,9	5,4	4,0
Étourdissements	8,6	8,5	4,9	5,8
Infection respiratoire	7,9	8,5	0,0	0,9
Diarrhée	4,6	4,0	1,8	0,5
Cedème	4,3	4,9	0,6	0,9
Trouble du sommeil	2,5	2,7	1,6	0,9
Nerveux	1,4	1,4	1,1	0,9
Dépression	1,9	1,4	1,1	0,5
Proteinurie	1,8	0,5	1,1	0,5
Éruption	2,5	4,9	1,0	1,8

L'incidence de l'interruption prématurée de la thérapie en raison d'événements indésirables dans les essais cliniques contrôlés par placebo a été de 6,5% chez les patients traités par périndopril et de 6,7% chez les patients traités par placebo. Les causes les plus courantes de l'abandon prématuré étaient la toux, les céphalées, les asthénies et les étourdissements; la toux était la raison du retrait dans 1,3% et 0,4% des patients traités avec périndopril et placebo, respectivement. Bien que les étourdissements n'aient pas été signalés plus fréquemment dans le groupe périndopril (8,2%) que dans le groupe placebo (8,5%), il a été clairement augmenté avec la dose, suggérant une relation causale avec le périndopril.

Autres événements indésirables signalés (signalés chez  $\geq 1\%$  des patients), indépendamment de la causalité, comprennent: la douleur dorsale (6,8%), la rhinite, la sinusite (chaque 5,2%), la douleur dans les extrémités inférieures (5,1%), la pharyngite (3,7%), l'infection virale (3,3%), l'infection des voies urinaires (3,2%), la douleur dans les extrémités supérieures (2,9%), nausées (2,7%), douleurs abdominales (2,5%), blessures accidentelles, hypertonie, paresthésie (chaque 2,4%), douleurs thoraciques non spécifiques, ECG anormal (chaque 2,2%), dyspepsie (2,1%), vomissements (1,9%), fièvre, allergie saisonnière (chaque 1,8%), Alt augmentation (1,6%), douleur généralisée, douleurs cervicales, acouphènes (chaque 1,4%), douleurs articulaires,

somnolence (chaque 1,1%), flatulences, arthrite, palpitations (chaque 1,0%).

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral sont probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS – cardiovasculaire).

### Retraits

Au total, 56 des 1 275 patients étudiés (4,4%) ont cessé le traitement en raison de réactions indésirables. Dans une étude spécifique de 632 patients, 36 (5,7%) des patients se sont retirés en raison d'événements indésirables. On a considéré qu'une relation plausible ou probable avec le traitement du périmdopril erbumine existait dans 19 cas (3%).

Les effets indésirables des médicaments qui résultent le plus souvent de l'arrêt prématuré de la thérapie ont été la toux (0,5%), le mal de tête (0,5%), les étourdissements (0,5%) et les asthénie (0,4%).

- Insuffisance cardiaque congestive

Dans les essais d'insuffisance cardiaque, la sécurité a été évaluée chez 167 patients traités par périmdopril dans le cas d'essais contrôlés par placebo de 3 mois et la sécurité à long terme a été évaluée chez 513 patients traités pendant  $\geq 6$  mois, dont 352 ont été suivis pendant au moins un an. Le tableau 2 présente des réactions indésirables qui se sont produites chez  $\geq 1\%$  des 167 patients traités par périmdopril pendant la période de double insu pendant 3 mois, comparativement aux mêmes événements indésirables survenant chez les 170 patients recevant un placebo. L'interruption de la thérapie due à des événements indésirables a été requise chez 5,4% des 167 patients atteints de périmdopril, comparativement à 4,7% des 170 patients ayant reçu un placebo.

	Périmdopril n=167	Placebo n=170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Trouble de la peau	4,2	2,4
Douleur abdominale supérieure / gastralgie	4,2	2,9
Nausées/vomissements	3,6	1,2
Mal de tête	3,0	2,4
Palpitations	2,4	1,8
Crampes musculaires	2,4	0,0
Toux	1,8	0,6
Douleur thoracique-cardiaque	1,8	0,0
Dyspnée	1,8	2,4
Diarrhée	1,8	1,8
Altération de l'humeur et des troubles du sommeil	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Transpiration	1,2	0,6
Dysfonction érectile	1,2	0,6

- Hypertendus et/ou post-MI les patients avec la maladie coronarienne stable

Périmdopril a été évalué pour la sécurité dans le procès EUROPA. Il s'agissait d'une étude à double insu et contrôlée contre placebo chez 12 218 patients atteints d'une maladie coronarienne stable

(CAD), dont la majorité avait une hypertension et/ou avait survécu à une crise cardiaque antérieure. Le taux global de cessation a été de 22,8% (1391/6110 patients) et de 20,7% (1266/6108 patients) dans les groupes périndopril et placebo, respectivement.

Les raisons les plus fréquentes de discontinuité qui étaient plus fréquente sur le périndopril erbumine que le placebo étaient la toux (2,7%), l'intolérance aux médicaments (2,4%), l'hypotension (1,0%) et l'insuffisance rénale (0,3%).

### **Les Événements indésirables graves en EUROPA procès**

Il n'y a pas eu de différences significatives dans le nombre de décès entre les groupes périndopril (n = 375) et témoins (n = 420). Cependant, 10 patients sont morts pendant la période de l'étude, dont 7 des causes cardiovasculaires, y compris l'AVC. Au total, 795 patients (sur 12 230; 6,5%) sont morts au cours de l'étude, 464 des 795 (58%) sont décédés d'une cause cardiovasculaire.

Au cours de la période randomisée de l'étude EUROPA, seuls des événements indésirables graves ont été recueillis. Peu de patients ont connu des événements indésirables graves: 16 (0,3%) des 6 122 patients atteints de périndopril et 12 (0,2%) des patients atteints de placebo de 6 107. Chez les patients traités à la périndopril, l'hypotension a été observée chez 6 patients, l'angio-œdème chez 3 patients et l'arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Plus de patients se sont retirés pour la toux, l'hypotension ou toute autre intolérance sur le périndopril (6,0%, n = 366) que sur le placebo (2,1%, n = 129).

D'autre part, les cardioversions auriculaires ont été significativement plus fréquents chez le groupe périndopril (0,5%, n = 42) que chez le groupe témoin (0,3%, n = 17).

### **Essais cliniques moins courants effets indésirables des médicaments (< 1%)**

Les événements indésirables, indépendamment de la relation de cause à effet du médicament, qui a eu lieu dans (<1,0%) des patients hypertendus et insuffisance cardiaque traités par périndopril erbumine dans les essais cliniques, sont répertoriés comme suit:

<i>Troubles du sang et du système lymphatique:</i>	anémie hémolytique, leucopénie, y compris neutropénie, thrombocytopénie, ecchymoses, hématome
<i>Troubles cardiaques:</i>	arythmie, extrasystole ventriculaire, trouble de conduction, murmure cardiaque, palpitations, bradycardie, infarctus du myocarde
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe:</i>	douleurs d'oreille, acouphènes
<i>Troubles oculaires:</i>	troubles visuels, larmoiement augmenté, conjonctivite
<i>Troubles gastro-intestinaux:</i>	constipation, sécheresse buccale, dysgueusie, flatulence, haematemesis, hémorragie gastro-intestinale, stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie
<i>Troubles généraux et</i>	douleurs thoraciques, pyrexie, malaise, douleurs, œdème

<i>administration conditions du site:</i>	périphérique, soif, sensation de froid et de chaleur, rigueurs
<i>Troubles du système immunitaire:</i>	réaction anaphylactique, œdème angioneurotique (tête, cou, visage, extrémités, lèvres, langue, glotte et/ou larynx)
<i>Infections et infestations:</i>	herpès simplex, infection péritonéale (infarctus mésentérique, 1 patient), bronchite, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, infection cutanée, infection à Tinea, gastro-entérite, vaginite
<i>Métabolisme et troubles nutritionnels:</i>	anorexie, appétit accru, goutte.
<i>Troubles musculo-squelettiques et conjonctifs:</i>	douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, affections, myasthénie, sciatalgia, hypertonie/crampes musculaires, douleurs dorsales (lombaires).
<i>Troubles du système nerveux:</i>	hyperkinésie, amnésie, accident vasculaire cérébral (0,2%), troubles cognitifs, déficiences de la mémoire, distorsion de perception, somnolence, trouble de la parole, syncope, tremblement, migraine, vertige.
<i>Troubles psychiatriques:</i>	rêves anormaux, agitation, état confus, dépression, humeur altérée, nervosité, illusion, troubles du sommeil, trouble de la libido, anxiété, désordre psychosexuel.
<i>Troubles rénaux et urinaires:</i>	hématurie, Néphrolithiase, nycturie, oliguria, polyurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, rétention des fluides, insuffisance rénale, douleurs des flancs.
<i>Système reproductif et troubles mammaires:</i>	désordre menstruel, œdème scrotum, dysfonction érectile.
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:</i>	asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, irritation de la gorge, rhinorrhée, épistaxis, postnasal gouttes, enrouement, éternuements.
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés des tissus:</i>	alopécie, érythème, peau sèche, trouble cutané, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruption cutanée, syndrome de Steven-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble de la membrane muqueuse.
<i>Troubles vasculaires:</i>	hypotension, hypotension orthostatique, froideur périphérique, Claudication intermittente, vasodilatation, rinçage, trouble vasculaire périphérique (circulation périphérique altérée, jambes enflées).

## **Effets indésirables potentiels signalés avec des inhibiteurs d'ECA**

D'autres effets indésirables médicalement importants signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA disponibles incluent l'arrêt cardiaque, la pneumonie à éosinophiles, la neutropénie/agranulocytose, la pancytopenie, l'anémie (y compris hémolytique et aplastique), la thrombocytopénie, la toxicité aiguë insuffisance rénale, néphropathie, insuffisance hépatique, jaunisse (hépatocellulaire ou cholestatique), hyponatrémie symptomatique, pemphigus bulleux, pancréatite aiguë, dermatite exfoliante et syndrome qui peut comprendre: arthralgie/arthritis, vascularite, sérosité, la fièvre, l'éruption cutanée ou d'autres manifestations dermatologiques, une Ana positive, leucocytose, éosinophilie ou un ESR élevé. Bon nombre de ces événements indésirables ont également été signalés pour les péridopril.

### **Perturbations gustatives (dysgueusie)**

Les perturbations gustatives ont été déclarées courantes (prévalence jusqu'à 12,5%) avec des doses élevées d'un autre inhibiteur de l'ECA.

Les perturbations gustatives avec les inhibiteurs de l'ECA ont été décrites comme une suppression du goût ou une sensation métallique dans la bouche. Tout dysgueusie se produit généralement dans les premières semaines de traitement et peut disparaître dans la plupart des cas dans les 1-3 mois.

### **Résultats anormaux de chimie hématologique et clinique**

#### **Électrolytes sériques:**

Dans les essais cliniques, l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,5 mEq/L) s'est produit chez environ 2,2% des patients hypertendus traités par péridopril comparativement à 1,4% chez les patients traités par placebo. Les hyperkaliémies peuvent se produire surtout en présence d'insuffisance rénale, de défaillance cardiaque grave et d'hypertension rénovasculaire (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS –rénale).

#### **Azote de l'urée sanguine / créatinine sérique:**

Des élévations de l'azote uréique sanguin (> 40 mg/dl) ou de la créatinine sérique (> 2,5 mg/dl) ont été observées dans de 0,2% et 0,3% des patients, respectivement, traités avec Péridopril erbumine en monothérapie. Une diminution du taux sérique de sodium et de l'augmentation du taux sérique de créatinine sont survenues plus fréquemment chez les patients concomitante de diurétiques que chez ceux traités par Péridopril erbumine seuls. Des augmentations de l'urée sanguine, de la créatinine plasmatique et de l'hématurie ont été observées et peuvent se produire en particulier en présence d'insuffisance rénale.

#### **Hématologie:**

De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées chez des patients hypertendus traités par péridopril erbumine, mais rarement d'importance clinique. Dans les essais cliniques contrôlés, aucun patient n'a été abandonné de la thérapie en raison du développement de l'anémie.

#### **Fonction hépatique:**

Des élévations des enzymes hépatiques (ALT: 1,6% Péridopril erbumine vs 0,9% pour le placebo, de l'AST: 0,5% de péridopril erbumine vs 0,4% de placebo) ont été observés dans les essais

cliniques contrôlés par placebo aux U.S. Des élévations de la bilirubine sérique ont été observées (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS – population spéciale).

**Autre:**

L'élévation des taux sériques de cholestérol et de glucose dans le plasma ont été observés.

**Post-Commercialisation, Des Réactions Indésirables Aux Médicaments**

Les événements indésirables les plus fréquents survenus dans l'expérience post-commercialisation étaient la toux, les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées et dyspepsie), la asthénie, la fatigue, les étourdissements et les maux de tête.

<i>Troubles du sang et du système lymphatique:</i>	agranulocytose ou pancytopenie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients souffrant d'une carence congénitale de G-6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombocytopenie, éosinophilie
<i>Troubles cardiaques:</i>	angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, peut-être secondaire à une hypotension excessive, palpitations, tachycardie
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe:</i>	acouphènes
<i>Troubles endocriniens:</i>	syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques (ADH)
<i>Troubles oculaires:</i>	perturbation visuelle
<i>Troubles gastro-intestinaux:</i>	douleurs abdominales (y compris le haut), constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, nausées, pancréatite, vomissements
<i>Troubles généraux et administration conditions du site:</i>	asthénie, douleurs thoraciques, malaise, œdème périphérique, pyrexie, transpiration
<i>Hépto-troubles biliaires:</i>	hépatite cholestatique ou cytolytique
<i>Blessures, empoisonnement et complications procédurales:</i>	chute
<i>Métabolisme et troubles</i>	hypoglycémie, hyperkaliémie, réversible sur l'abandon,

<i>nutritionnels:</i>	hyponatrémie
<i>Troubles musculo-squelettiques conjonctifs:</i>	arthralgie, douleurs dorsales, œdème, hypertonie, crampes musculaires, douleurs à l'extrémité, la douleur
<i>Troubles du système nerveux:</i>	confusion, vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence, syncope, vertige
<i>Troubles psychiatriques:</i>	humeur ou troubles du sommeil
<i>Troubles rénaux et urinaires:</i>	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, protéinurie
<i>Système reproductif et troubles mammaires:</i>	dysfonction érectile
<i>Troubles respiratoires/thoraciques et médiastinaux:</i>	bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, rhinite
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés des tissus:</i>	œdème angioneurotique (visage, extrémités, lèvres, membranes muqueuses, langue, glotte et/ou larynx, érythème multiforme), érythème multiforme, prurit, éruption cutanée, urticaire, eczéma, réactions de photosensibilité, bulleuse, pemphigus, psoriasis aggravation
<i>Troubles vasculaires:</i>	attaque cérébrovasculaire (peut-être secondaire à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé), hypotension, trouble vasculaire périphérique (circulation périphérique altérée), phénomène de Raynaud

L'expérience post-commercialisation avec tous les inhibiteurs de l'ECA suggère que l'exposition in utero peut être associée à une hypotension et à une diminution de la perfusion rénale chez le fœtus. Les inhibiteurs de l'ECA ont également été associés à la mort fœtale in utero. Aucun inhibiteur de l'ECA ne doit être utilisé pendant la grossesse.

## LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### **Interactions Médicament-Médicament**

**Tableau 3 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Agents affectant l'activité sympathique	CT C	Les médicaments bloquant les bêta adrénergiques ajoutent un effet antihypertensifs supplémentaire à périndopril erbumine	Les Agents affectant l'activité sympathique (par exemple ganglionnaire des agents de blocage ou des neurones adrénergiques bloquants) peut être utilisée avec prudence.



Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Agents causant Version rénine	CT C	L'effet antihypertensifs du périndopril erbumine est augmenté par les agents antihypertensifs qui provoquent la libération de la rénine (par exemple, les diurétiques).	
Agents augmentant Potassium sérique	CT	Depuis Périndopril erbumine diminue la production d'aldostérone, une élévation de la concentration sérique de potassium peut se produire.	Diurétiques économes en potassium tels que spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride, ou suppléments de potassium, substituts de sel contenant du potassium, ou tout médicament associé à l'augmentation du potassium sérique (aliskirène, AINS, héparine, (cyclosporine, tacrolimus, triméthoprim, bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine et autres) ne devraient être donnés que pour les hypokaliémie documentés et avec prudence et surveillance fréquente du potassium sérique, car ils peuvent conduire à une augmentation significative du potassium sérique. Les substituts de sel qui contiennent du potassium doivent également être utilisés avec prudence (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, rénaux, hyperkaliémie et agents augmentant le potassium sérique).
Agents antihypertensifs et vasodilatateurs		L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets d'hypotension de la périndopril. L'utilisation concomitante avec la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut encore réduire la pression artérielle.	
Agents antidiabétiques		Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémique oraux) peut entraîner une augmentation de l'effet de réduction du glucose sanguin avec le risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène semble plus susceptible de se produire au cours des premières semaines de traitement combiné et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertensifs.	Surveillez la pression artérielle et adaptez le dosage antihypertensif si nécessaire.
Concomitante Thérapie diurétique	C	Les patients prenant en même temps des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et en particulier ceux dans lesquels la thérapie diurétique a été récemment instituée et qui sont le volume et/ou le sel appauvri peuvent éprouver une réduction excessive de la pression artérielle après l'initiation de la thérapie.	La possibilité d'effets d'hypotension après la première dose de périndopril erbumine peut être minimisée en discontinuant le diurétique ou en augmentant le volume ou l'apport de sel avant l'initiation du traitement avec des doses faibles et progressives de périndopril erbumine. S'il n'est pas possible d'interrompre le diurétique, la dose de départ de périndopril erbumine peut être réduite, et le patient doit être observé de près pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée. Le taux et l'étendue de l'absorption et de l'élimination des périndopril ne sont pas affectés par les diurétiques concomitants. La biodisponibilité du périndoprilate a été réduite par un diurétique, ce qui a été associé à une diminution de l'inhibition de l'ECA plasmatique. (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS et posologie et administration).

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	C	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsqu'elle est coadministrée avec péridopril erbumine, mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique de péridopril/péridoprilate n'a pas été évalué.	
Inhibiteurs de DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients qui prennent des traitements concomitants d'inhibiteurs de DDP-IV peuvent être à risque accru pour l'angio-œdème.	Il faut utiliser la prudence lors de l'initiation de péridopril erbumine chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de DPP-IV ou vice-versa (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, général, angio-œdème de la tête et du cou).
Double blocus de la rénine-angiotensine-System (RAS) avec Inhibiteurs de l'ECA, Ara ou aliskirène-contenant des médicaments	CT	Augmentation de l'incidence de l'hypotension sévère, insuffisance rénale, et hyperkaliémie.	Le double blocage du système rénine angiotensine (RAS) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant de diabète et/ou de déficience rénale, et n'est généralement pas recommandé chez d'autres patients (voir CONTRE-INDICATIONS et Avertissements et précautions, double blocage du système rénine-angiotensine (RAS)).
Estramustine		Risque d'effets indésirables accrus tels que l'oedème angioneurotique (angio-œdème)	Utiliser avec prudence lorsque péridopril erbumine est coadministré avec estramustine.
Traitements extracorporelle		Traitements extracorporelle menant au contact du sang avec des surfaces chargées négativement telles que la dialyse ou la d'hémofiltration avec certaines membranes à flux élevé (p. ex. membranes polyacrylonitril) et des lipoprotéines de faible densité d'aphérèse avec du sulfate de dextrane due à risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir CONTRE-INDICATIONS).	Si un tel traitement est nécessaire, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'agent antihypertenseurs.
Gentamicine		Les données sur les animaux ont suggéré la possibilité d'interaction entre la péridopril et la gentamicine. Cependant, cela n'a pas été étudié dans les études humaines.	La cogestion des deux médicaments doit être prudente.
Sels d'or	CT	Les réactions de Nitritoid (les symptômes incluent la rougeur faciale, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez les patients sur la thérapie avec l'or injectable (aurothiomalate de sodium) et la thérapie concomitante d'inhibiteur d'ECA comprenant péridopril.	Utiliser avec prudence lorsque péridopril erbumine est administré avec des sels d'or.

Nom propre	Ref	Effet	Commentaire clinique
Lithium	C	Des taux de lithium sérique accrus et des symptômes de toxicité au lithium ont été signalés chez des patients recevant une thérapie concomitante de lithium et d'inhibiteur d'ECA.	Ces médicaments doivent être administrés avec prudence et une surveillance fréquente des niveaux de lithium sérique est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité au lithium peut être augmenté davantage.
inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients prenant des inhibiteurs concomitants de mTOR peuvent être à risque accru pour l'angio-œdème.	Il faut utiliser la prudence lors de l'initiation de péridopril erbumine chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs mTOR ou vice versa (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, angio-œdème de la tête et du cou).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine $\geq 3$ g/jour		L'administration d'un AINS peut réduire l'effet antihypertensifs des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS exercent également un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients souffrant d'une fonction rénale fragilisée, comme ceux qui sont âgés ou déshydratés.
Inhibiteur endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer l'angio-œdème. Ce risque peut être élevé lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec un inhibiteur endopeptidase neutre	Il faut utiliser la prudence lors de l'initiation de péridopril erbumine chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur endopeptidase neutre ou vice versa (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, général, angio-œdème de la tête et du cou).
Sympathomimétiques		Sympathomimétiques peut réduire les effets antihypertensifs des inhibiteurs de l'ECA.	Utiliser avec prudence lorsque péridopril erbumine est coadministré avec sympathomimétiques
Antidépresseurs tricycliques/ Antipsychotiques/anesthésiques		L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle.	Utiliser avec prudence lorsque péridopril erbumine est administré avec ces médicaments

Légende: C = Étude de cas; CT = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions médicament-nourriture**

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte pas le taux ou l'étendue de l'absorption péridopril. Toutefois, l'étendue de la biotransformation du péridopril en péridoprilate est réduite, ce qui entraîne une diminution de la biodisponibilité de l'péridoprilate de 35%. Il est donc recommandé que le Bio-PERINDOPRIL soit pris avant un repas.

### **Interactions Médicament-Herbe Médicinale**

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

### **Médicament -Interactions en laboratoire**

Interactions avec les produits de laboratoire/méthodes n'ont pas été établies.

## **Médicament- Interactions de mode de vie**

Les interactions de style de vie n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie de Bio-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) doit être individualisée et l'ajustement est nécessaire chez les personnes âgées, et en cas de déficience rénale.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

- **Hypertension**

L'initiation de la thérapie nécessite l'examen du traitement médicamenteux antihypertensifs récent, l'étendue de l'élévation de la pression artérielle et la restriction du sel. Il faudra peut-être ajuster la posologie d'autres agents antihypertensifs utilisés avec le Bio-PERINDOPRIL. La présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité des périndoprilate.

**Monothérapie:** La dose initiale recommandée de Bio-PERINDOPRIL, chez les patients non diurétiques, est de 4 mg une fois par jour. Le dosage doit être ajusté en fonction de la réponse de pression artérielle, généralement à des intervalles d'au moins 2 semaines. La dose habituelle d'entretien est de 4 à 8 mg par jour administrée en une seule dose quotidienne. Aucun effet d'abaissement de la pression artérielle supplémentaire n'a été obtenu avec des doses supérieures à 8 mg par jour.

Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertensifs peut diminuer vers la fin de l'intervalle de dosage. Ceci peut être évalué en mesurant la pression artérielle juste avant le dosage pour déterminer si le contrôle satisfaisant est maintenu pendant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, soit deux fois par jour administration avec la même dose quotidienne totale, ou une augmentation de la dose doit être considérée. Si la pression artérielle n'est pas contrôlée avec le Bio-PERINDOPRIL seul, un diurétique peut être ajouté. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de réduire la dose de Bio-PERINDOPRIL.

**Thérapie diurétique concomitante:** L'hypotension symptomatique peut occasionnellement se produire après la dose initiale de Bio-PERINDOPRIL et est plus probable chez les patients qui sont actuellement traités avec un diurétique. Le diurétique devrait, si possible, être discontinué pendant deux ou trois jours avant de commencer la thérapie avec le Bio-PERINDOPRIL pour réduire le risque d'hypotension (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS). Si le diurétique ne peut pas être discontinué, une dose initiale de 2 mg de Bio-PERINDOPRIL doit être utilisée avec une surveillance soignée pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que la pression artérielle se stabilise. La posologie de Bio-PERINDOPRIL devrait ensuite être titrée à la réponse optimale.

**Les personnes âgées:** Chez les personnes âgées, le traitement devrait commencer par une dose de 2 mg le matin. Si nécessaire, après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 4 mg par jour, puis à 8 mg selon la fonction rénale donnée dans une ou deux doses divisées.

- **Insuffisance cardiaque congestive**

Le Bio-PERINDOPRIL est généralement utilisé en conjonction avec un diurétique et, le cas échéant, un glycoside digitalisé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. La thérapie doit être amorcée sous une surveillance médicale rapprochée. La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées, avant et pendant le traitement par périndopril, car une hypotension sévère et, plus rarement, une insuffisance rénale consécutive ont été signalées (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS).

L'initiation de la thérapie exige la prise en compte de la thérapie diurétique récente et la possibilité d'une déplétion importante de sel/volume. Si possible, la dose de diurétique devrait être réduite avant le début du traitement. Le potassium sérique doit également être surveillé (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions médicamenteuses).

La dose initiale recommandée est de 2 mg une fois par jour prise le matin sous la surveillance médicale étroite. La dose peut, dans la plupart des cas, être augmentée à 4 mg une fois par jour (une fois que l'acceptabilité de la pression artérielle a été démontrée). La dose efficace habituelle dans les essais cliniques a été 4 mg/jour administré comme dose unique. Le titrage par dose peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines.

**Les personnes âgées:** Aucune recommandation posologique particulière n'est requise pour les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

- **Hypertendus et/ou post-MI les patients avec la maladie coronarienne stable**

Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et d'une maladie coronarienne stable ou chez des patients atteints d'infarctus du myocarde atteints d'une coronaropathie, le Bio-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) doit être administré à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté comme toléré, à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour, de préférence à prendre tôt le matin. Chez ces patients, le Bio-PERINDOPRIL devrait être administré comme complément au traitement conventionnel, comme les inhibiteurs des plaquettes, les bêta-bloquants, les agents de réduction des lipides, les nitrates, les bloqueurs de canaux calciques ou les diurétiques.

**Les personnes âgées:** Chez les patients âgés (> 70 ans), le Bio-PERINDOPRIL devrait être administré comme dose de 2 mg une fois par jour dans la première semaine, suivi de 4 mg une fois par jour pendant la deuxième semaine et de 8 mg une fois par jour pour la dose d'entretien si toléré.

### **Déficience rénale**

En cas de déficience rénale, le dosage du Bio-PERINDOPRIL doit être ajusté en fonction de la clairance de la créatinine. Les doses suivantes sont recommandées:

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Posologie recommandée</b>
≥ 60 ml/min (valeur normale)	4 mg par jour; la posologie journalière ne doit pas dépasser 8 mg
Entre 30 et 60 ml/min	2 mg par jour
Entre 15 et 30 ml/min	2 mg tous les deux jours
Patients hémodialysés (<15 ml / min)	2 mg le jour de la dialyse (la dose doit être prise après dialyse)

Chez ces patients, le suivi médical normal inclut l'évaluation périodique des niveaux de potassium et de créatinine.

### **Dose manquée**

Si une dose est manquée, une double dose ne doit pas être prise, mais il suffit de continuer avec la dose suivante à l'heure normale.

### **Administration**

Il est recommandé que le Bio-PERINDOPRIL soit pris une fois par jour le matin avant un repas.

### **SURDOSAGE**

Des données limitées sont disponibles concernant le surdosage de péridopril erbumine chez l'homme. La manifestation clinique la plus probable serait les symptômes attribuables à une hypotension grave. En cas de surdosage, le lavage gastrique et la perfusion intraveineuse d'une solution saline normale sont recommandés.

Cependant, parmi les deux cas signalés dans les essais cliniques de péridopril, un (dosage inconnu) nécessitait une aide à la ventilation et l'autre hypothermie, l'arrêt circulatoire, et par la suite décédé, après l'ingestion de 180 mg de péridopril erbumine. Ainsi, l'intervention dans péridopril erbumine surdosage peut nécessiter un soutien vigoureux.

Les péridopril peuvent être éliminés par hémodialyse, avec des clairances d'environ 52 ml/min pour péridopril et 67 ml/min pour le péridoprilate, le métabolite actif (voir actions et pharmacologie clinique – populations et conditions particulières – insuffisance rénale).

POUR LE TRAITEMENT D'UNE SURDOSE SOUPÇONNÉE, COMMUNIQUEZ AVEC  
LE CENTRE ANTIPOISON RÉGIONAL

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'Action**

Bio-PÉRINDOPRIL (péridopril erbumine) est un non-sulphydryl de l'enzyme de conversion (IEC) de l'inhibiteur, qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée, l'insuffisance cardiaque congestive.

Après l'administration orale, le Bio-PERINDOPRIL est rapidement hydrolysé en péridoprilate, son principal métabolite actif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en substance vasoconstricteur, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénale. L'Inhibition de l'activité de l'ECA conduit à une diminution des niveaux d'angiotensine II, entraînant ainsi une vasoconstriction diminuée et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS-hyperkaliémie et agents augmentant le potassium

sérique). La diminution des taux d'angiotensine II et l'absence de rétroaction négative sur la sécrétion rénale rénine entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

ECA est identique à kininase II. Ainsi, l'administration de périndopril erbumine peut interférer avec la dégradation du peptide vasodépressive bradykinine. On ne sait pas si cet effet contribue à l'activité thérapeutique de Bio-PERINDOPRIL.

Le mécanisme par lequel Bio-PERINDOPRIL abaisse la pression artérielle semble résulter principalement de la suppression de la RAAS.

### **Pharmacodynamique**

Chez la plupart des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration de 4 à 8 mg par jour de périndopril erbumine entraîne une réduction de la pression artérielle couchée et stagnante, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'activité antihypertensifs débute dans une heure avec des effets de crête généralement atteints de 4 à 6 heures après le dosage. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertensifs persistent pendant 24 heures. Les réductions de la pression artérielle observées à la concentration plasmatique du creux étaient de 75-100% des effets de crête. Lorsque l'on compare une fois et deux fois le dosage quotidien, le régime de deux fois par jour est légèrement supérieur, mais il n'est pas plus de 0,5 à 1,0 mmHg. Le retrait brusque de la périndopril erbumine n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle. Dans les études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la pression artérielle s'est accompagnée d'une réduction de la résistance périphérique, sans modification du taux de filtration glomérulaire. Quand le périndopril erbumine est donné avec des thiazidiques comme des diurétiques, les effets antihypertensifs sont synergiques.

Dans des études non contrôlées chez des patients souffrant de diabète insulino-dépendant, périndopril erbumine n'a pas semblé affecter le contrôle glycémique. Dans une utilisation à long terme dans cette population, aucun effet sur l'excrétion de protéine urinaire n'a été observé.

L'administration de Bio-PERINDOPRIL aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive réduit le travail cardiaque par une diminution de précharge et de postcharge. Les essais cliniques ont démontré que la périndopril diminue les pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, réduit la résistance vasculaire périphérique totale, augmente la sortie cardiaque avec un indice cardiaque amélioré et augmente le débit sanguin régional musculaire. La tolérance à l'exercice de ces patients est améliorée et est associée à une amélioration de la symptomatologie clinique. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques sont maintenus tout au long de l'intervalle de dosage de 24 heures chez la plupart des patients.

Dans les études contrôlées versus le placebo et d'autres inhibiteurs de l'ECA, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée n'a pas été associée à une réduction significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

L'efficacité de la périndopril erbumine dans la réduction du risque cardiovasculaire dans l'hypertension ou l'infarctus du myocarde était fondée sur une étude sur la mortalité et la morbidité (essai d'Europa, voir essais cliniques).

### **Pharmacocinétique**

Périndopril erbumine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine non-sulphydryl (ECA). Après l'administration orale, périndopril erbumine est rapidement hydrolysé en périndoprilate, son métabolite actif. La clairance des périndoprilate et d'autres métabolites est principalement due à la voie rénale.

**Tableau 4a: Résumé des paramètres pharmacocinétiques périndopril et périndoprilate (moyenne ± SD) après des administrations orales répétées de trois doses de sel périndopril erbumine chez des volontaires mâles sains ( $C_{max}$ - $T_{1/2}$ -AUC)**

		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng.h/mL)
2 mg de périndopril erbumine	Périndopril	20 ± 4,9	0,41 ± 0,07	23 ± 3,9
	Périndoprilate	4,9 ± 1,2	ND	72 ± 15
4 mg de périndopril erbumine	Périndopril	36 ± 11	0,47 ± 0,13	47 ± 8,0
	Périndoprilate	11,0 ± 3,4	ND	122 ± 27
8 mg de périndopril erbumine	Périndopril	83 ± 27	0,41 ± 0,06	94 ± 16
	Périndoprilate	22 ± 6,5	ND	212 ± 38

ND : non determine

**Tableau 4b: Résumé des paramètres pharmacocinétiques périndopril et périndoprilate: pharmacocinétique de la population analyse combinée (clairance, volume central et volume périphérique)**

	La clairance (mL/min)	Volume central (L)	Volume périphérique (L)
Périndopril	367	13	7,2
Périndoprilate	167	32	93

### **Absorption:**

Après administration orale de périndopril erbumine, la périndopril est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales se produisant à environ une heure avec une biodisponibilité de 24%. Après absorption, la périndopril est transformée en périndoprilate, son métabolite actif, avec une biodisponibilité moyenne de 25%.

La concentration plasmatique maximale de périndoprilate est atteinte en environ 4 heures après l'administration orale de périndopril erbumine.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte pas le taux ou l'étendue de l'absorption périndopril après l'administration orale de périndopril erbumine. Toutefois, l'étendue de la biotransformation du périndopril en périndoprilate est réduite, ce qui entraîne une diminution de la biodisponibilité de l'périndoprilate de 35%. Il est donc recommandé que le Bio-PERINDOPRIL soit pris avant un repas.

### **Distribution:**



La liaison des protéines plasmatiques de la périndoprilate est faible (10 à 35%), la liaison dépend de la concentration due à la liaison saturable de la périndoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine circulante. Le volume de distribution est d'environ 0,5 L/kg pour les périndoprilate non liés.

### **Métabolisme:**

Périndopril est largement métabolisé après l'administration orale, avec seulement 4 à 12% de la dose retrouvée inchangée dans l'urine. Six métabolites ont été identifiés. Ils comprennent périndoprilate, la forme active, et cinq autres qui ne possèdent pas une activité thérapeutique appréciable (périndopril glucuronide, périndoprilate glucuronide, un périndopril lactame, et deux périndoprilate lactames).

Les deux principaux métabolites circulants de périndopril sont périndoprilate et périndoprilate glucuronide.

Deux voies différentes, identifiées et quantifiées pour la formation de périndoprilate, sont l'hydrolyse systémique (premier passage) et la périndopril. Périndopril est en effet sensible à un effet de premier passage présystémique, représentant 63% de la formation de périndoprilate. L'hydrolyse systémique de la périndopril en périndoprilate compte pour les 37% restants gauches.

### **Excrétion:**

La clairance des périndoprilate et d'autres métabolites est principalement due à la voie rénale. La clairance systémique de périndopril (367 ml/min) peut être divisée en 39% menant à la formation de périndoprilate et à 61% à l'excrétion rénale ou à d'autres biotransformations.

La demi-vie plasmatique terminale de périndopril est très courte (1,2 h), ce qui conduit à une absence d'accumulation avec un schéma posologique oral une fois par jour. La demi-vie plasmatique terminale du périndoprilate non lié est d'environ 17 heures, ce qui entraîne un état stationnaire dans les 3 jours.

### **Populations et conditions particulières**

**Pédiatrie:** La sécurité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser dans ce groupe d'âge.

**Gériatrie:** Dans une étude pharmacocinétique portant sur une administration à dose unique, les concentrations plasmatiques moyennes de pic de périndoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/ml) que chez les jeunes volontaires (13,5 ng/ml) en raison de la biodisponibilité plus élevée et réduction de la clairance rénale dans ce groupe.

On a évalué la pharmacocinétique à doses uniques et multiples de périndopril dans le cadre d'une étude sur les patients hypertensifs âgés (72 à 91 ans d'âge), on a constaté que la  $C_{max}$  et l'ASC étaient approximativement deux fois plus élevées que chez les sujets plus jeunes en bonne santé. Les concentrations plus élevées de périndoprilate observées chez ces patients ont été reflétées dans une plus grande inhibition de l'ECA (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS-gériatrie et posologie et administration-ajustement posologique).

**Sexe:** L'efficacité du périndopril erbumine n'a pas été influencée par le sexe.

**Course:** Les effets d'abaissement de la pression artérielle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont généralement inférieurs chez les personnes noires que les patients caucasiens. Les bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, en termes de réduction des risques de coronaropathie, n'ont pas été étudiés intensivement chez les noirs.

**Insuffisance hépatique:** La biodisponibilité des péridoprilate est accrue chez les patients souffrant d'une déficience hépatique. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant de déficience hépatique étaient d'environ 50% supérieures à celles observées chez des sujets sains ou des patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale.

**Insuffisance rénale:** Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'ASC péridoprilate augmente avec la diminution de la fonction rénale. Aux clairances de la créatinine de 30-80 ml/min, l'ASC est environ double de celle de 100 ml/min. Lorsque la clairance de la créatinine chute au-dessous de 30 ml/min, l'ASC augmente de plus en plus nettement. Par conséquent, le dosage du Bio-PERINDOPRIL doit être ajusté chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Péridopril, et son métabolite actif péridoprilate, sont dialysable. Chez un nombre limité de patients étudiés, la clairance de l'hémodialyse péridopril variait de 41,7 à 76,7 ml/min (moyenne de 52,0 ml/min). La clairance de l'hémodialyse péridoprilate variait de 37,4 à 91,0 ml/min (moyenne 67,2 ml/min).

**Insuffisance cardiaque:** Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont réduit la clairance péridoprilate, ce qui peut entraîner un intervalle de dose d'ASC qui est augmenté jusqu'à 40%, ce qui devrait entraîner une réduction initiale du dosage péridopril.

**Polymorphisme génétique:** Pharmacocinétique les différences dues au polymorphisme génétique n'ont pas été étudiées.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (15-30 °C). Protéger contre l'humidité.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Forme posologique:

Bio-PERINDOPRIL (péridopril erbumine) comprimés:

- **2 mg:** Couleur blanche, ronde, comprimé biconvexe, gravée avec "P" sur une face et "2" sur l'autre face et contient: péridopril erbumine 2 mg.
- **4 mg:** Couleur vert clair, en forme de capsule, biconvexe, comprimé marqué, gravé avec "P" sur les deux côtés de la ligne de score sur une face et gravé avec "4" sur un côté de la ligne

de score sur une autre face et contient: périndopril erbumine 4 mg.

- **8 mg**: Couleur verte, ronde, comprimé biconvexe, gravée avec "pp" sur une face et "8" sur l'autre face et contient: périndopril erbumine 8 mg.

### **Composition**

#### **Comprimés de 2 mg**

Principe actif : Périndopril erbumine

Excipients : Silice colloïdale hydrophobe, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

#### **Comprimés de 4 et 8 mg**

Principe actif : Périndopril erbumine

Excipients : Lac d'aluminium (D&C JAUNE #10, FD&C BLEU #1, FD&C JAUNE #6), silice colloïdale hydrophobe, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

### **Emballage**

Chaque dosage est disponible en bouteilles HDPE de 100 comprimés et 500 comprimés.

## PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

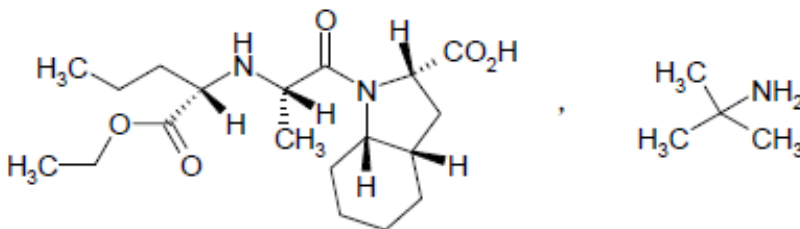
#### Substance médicamenteuse

- Nom propre** : Périndopril erbumine (USAN)  
Périndopril tert-butylamine (Ph. Eur.)
- Nom chimique** : 2-Methylpropan-2-amine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylate
- 1H-Indole-2-carboxylic acid, 1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl] octahydro-, (2S,3aS,7aS)-, compd. with 2-methyl-2-propanamine (1:1)
- 2-Propanamine, 2-methyl-(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl] octahydro-1H-indole-2-carboxylate

**Formule moléculaire** :  $C_{19}H_{32}N_2O_5$ ,  $C_4H_{11}N$

**Poids moléculaire** : 441.6 (périndopril erbumine)

**Formule structurale** :



- Propriétés physico-chimiques** : Poudre cristalline, blanche ou presque blanche, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et l'alcool et peu soluble dans le chlorure de méthylène.
- Une solution aqueuse de 1% w/v a un pH d'environ 7,7.

## ESSAIS CLINIQUES

### ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ:

Un double aveugle, randomisé, équilibré, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, dose unique par voie orale, étude de bioéquivalence croisée de PERINDOPRIL (périndopril erbumine) comprimés de 8 mg et PrCOVERSYL® (périndopril erbumine) comprimés de 8 mg (Servier Canada Inc.) a été réalisée en 32 de sujets mâles adultes sains en Asie dans des conditions de jeûne.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Périndopril (1 x 8mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC <sub>T</sub> (ng*hr/mL)	144,33 152,29 (37,24)	142,52 148,46 (30,86)	101,3	95,5 - 107,4
AUC <sub>Inf</sub>	150,27 158,10 (36,09)	148,68 154,27 (29,53)	101,1	95,6 - 106,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	134,33 144,20 (43,97)	129,35 135,00 (30,57)	103,8	93,7 - 115,1
T <sub>max</sub> § (h)	0,60 (0,33–1,25)	0,67 (0,33–1,75)	-	-
T <sub>½</sub> € (h)	0,77 (23,32)	0,74 (21,31)	-	-

\* PERINDOPRIL (périndopril erbumine) Comprimés de 8 mg

† COVERSYL® (périndopril erbumine) Comprimés de 8 mg (Servier Canada Inc.) ont été achetés au Canada

§ Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement.

€ Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Périndopril a été approuvé pour la première fois en France en 1988 et a été approuvé dans le

monde entier dans 106 pays, y compris les pays européens, Etats-Unis et le Japon. L'efficacité et la sécurité des périndopril ont également été établies dans un large éventail de populations particulières de patients.

## Hypertension

### Étude démographique et conception d'essai

L'efficacité de la Périndopril erbumine dans l'hypertension essentielle légère à modérée a été démontrée dans deux multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, les études AMÉRICAINES (protocoles de PB et PC).

**Tableau 5 - Résumé des données démographiques des patients pour pivot essais cliniques AMÉRICAINS dans l'hypertension essentielle légère à modérée**

Étude	Conception de l'Essai	Posologie, voie d'administration, durée	# Sujets d'étude (randomisés)	Âge moyen [gamme]	Sexe (%) M/F
<b>Études d'efficacité</b>					
<b>Protocole PB</b>	Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles étude précédée par un 4-la semaine en simple aveugle placebo période	Placebo ou Périndopril erbumine o.d.	293 (Efficacité: 258)	53,1 [30-71]	57,3/42,7
		La concentration de 2 mg, 4 mg, 8 mg, ou 16mg	58	51,1 [29-74]	
<b>Protocole PC</b>	Étude randomisée, en double aveugle, groupes parallèles à la dose allant forcé de titration de l'étude précédée par un 4-la semaine en simple aveugle placebo période	Voie orale ajustement de la dose de 12 semaines	Par 2mg: 62	56,3 [32-76]	63,0/37,0
		De 24 mois, ouvert extension	Par 4mg: 57 Par 8mg: 59 Par 16mg: 57	51,2 [26-78] 51,2 [24-73]	
<b>Protocole PC</b>	Étude randomisée, en double aveugle, groupes parallèles à la dose allant forcé de titration de l'étude précédée par un 4-la semaine en simple aveugle placebo période	Placebo ou périndopril erbumine 4 à mg/jour une fois-ou deux fois-dose quotidienne Voie orale	289	51,0 [23-72]	63,0/37,0
		Titrage forcé toutes les 4 semaines 16 semaines d'extension ouverte 24 mois	Placebo: 59 une fois par jour: 117, deux fois par jour: 113	55,0 [27-82] 53,0 [22-79]	

### Résultats de l'efficacité

L'efficacité des résultats des deux multicenter, double insu, contrôlée par placebo des études américaines (protocoles PB et PC) l'évaluation de l'utilisation de périndopril erbumine chez les patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée est présentée dans le tableau 6. Dans l'étude PB, les résultats de la pression artérielle (BP) sont fournis à la fois au creux (mesures prises avant le dosage) et au pic (mesures prises 6 heures après le dosage), tandis que dans le PC d'étude, seul le creux (mesures prises avant le dosage) des mesures de BP ont été collectées. Pour les deux études, les mesures BP ont été prises en position couchée.

**Tableau 6 - Résultats d'efficacité pour les principaux paramètres des essais cliniques américains contrôlés par placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée**

Mesures de PA à creux					Mesures maximales de la PA				T/P ratio
	Moyenne de référence	Moyenne de la dernière visite	La variation moyenne lors de la dernière visite	PA variation péridopril placebo-soustrait	Moyenne de référence	Moyenne de la dernière visite	La variation moyenne lors de la dernière visite	PA variation péridopril placebo-soustrait	Variation au creux / Variation au pic
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	%
<b>Étude PB</b>									
<b>PA systolique</b>									
Placebo	151,5	152,2	0,7	–	153,8	150,9	-2,9	–	–
Par 2	153,6	150,9	-2,7	-3,4	154,7	147,2	-7,5	-4,6	73,9
Par 4	153,8	149,1	-4,7	-5,4	154,1	144,9	-9,2 <sup>1</sup>	-6,3	85,7
Par 8	152,5	141,3	-11,2 <sup>1</sup>	-11,9	153,0	137,1	-15,9 <sup>1</sup>	-13,0	91,5
Par 16	154,2	144,6	-9,6 <sup>1</sup>	-10,3	154,6	139,1	-15,5 <sup>1</sup>	-12,6	81,7
<b>PA diastolique</b>									
Placebo	99,5	97,7	-1,8	–	99,6	94,8	-4,8	–	–
Par 2	99,3	94,8	-4,5	-2,7	100,4	93,2	-7,2	-2,4	112,5
Par 4	101,2	95,3	-5,9 <sup>1</sup>	-4,1	99,8	91,4	-8,4 <sup>1</sup>	-3,6	113,9
Par 8	100,2	92,3	-7,9 <sup>1</sup>	-6,1	100,1	89,0	-11,1 <sup>1</sup>	-6,3	96,8
Par 16	100,0	92,7	-7,3 <sup>1</sup>	-5,5	99,1	86,9	-12,2 <sup>1</sup>	-7,4	74,3
<b>Étude PC</b>									
<b>PA systolique</b>									
Placebo	152,8	154,6	1,8	–	NM	NM	--	--	--
Par 4-16 mg/d OD	155,8	144,8	-11,0 <sup>1</sup>	-12,8	NM	NM	--	--	--
Par 4-16 mg/d BID	151,8	140,4	-11,4 <sup>1</sup>	-13,2	NM	NM	--	--	--
<b>PA diastolique</b>									
Placebo	100,5	97,9	-2,6	–	NM	NM	--	--	--
Par 4-16 mg/d OD	100,3	92,1	-8,2 <sup>1</sup>	-5,6	NM	NM	--	--	--
Par 4-16 mg/d BID	99,5	90,9	-8,6 <sup>1</sup>	-6,0	NM	NM	--	--	--

1. Différence statistiquement significative entre le péridopril et le placebo (p≤0,05)  
 NM Non mesuré – les mesures de la pression artérielle au pic n'ont pas été prises dans l'étude  
 OD Une fois par jour  
 BID Deux fois par jour

## **Insuffisance cardiaque congestive**

### **Étude démographique et conception d'essai**

L'efficacité de péridopril erbumine dans l'insuffisance cardiaque congestive a été fondée sur deux études pivots (NP00032 et NP05251) sous la forme d'études multicentrique, randomisées, à double insu contrôlées par placebo, en plus de la thérapie de fond habituelle.

**Tableau 7 - Résumé de la démographie des patients pour les essais cliniques dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive**

Étude #	Conception d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	# Sujets étudiés (randomisés)	Âge moyen [gamme] dans les années	Sexe (M/F)
<b>Études d'efficacité</b>					
NP00032	Multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlées par placebo, en groupes parallèles étude	Périndopril erbumine 2 mg puis 4 mg (une fois par jour), par os, référence: diurétique ou un diurétique + digitaliques thérapie, 3 mois	Périndopril: 61 Placebo: 64	59,5 ± 0,8 [37-75]	75,2/24,8
NP05251	Multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlées par placebo, en groupes parallèles étude	Périndopril erbumine 2 mg puis 4 mg (une fois par jour), par os, ligne de base: diurétique ou diurétique + digitaliques thérapie, 6 mois	Périndopril: 106 Placebo: 106	57,2 ± 10,2 [18-77]	80,2/19,8

### Résultats de l'efficacité

Le premier essai pivot (rapport NP 32) était une étude contrôlée par placebo de phase III, multicentrique et à double insu. Le but de cet essai était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de périndopril erbumine (2-4 mg) une fois par jour pendant 3 mois, dans 125 ambulatoires souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (CHF) recevant un traitement diurétique de base avec ou sans Digitalis. Soixante-et-un (61) les patients ont été assignés au hasard au groupe périndopril et 64 au groupe placebo.

Le principal critère d'efficacité était le nombre de patients ayant réussi l'évaluation globale de l'efficacité. Le succès a été défini comme la combinaison des éléments suivants: amélioration du score de sévérité globale des HF entre la visite 0 (jour 1) et la visite 3 (jour 90); augmentation de la durée du test d'exercice ≥ 10% entre la visite 0 et la visite 3; stabilité ou diminution de la posologie diurétique et/ou digitale; aucune administration parentérale de diurétiques ou de nitrates, aucune étude prématurée de cessation pour les raisons suivantes: décès des patients, réaction indésirable, mauvaise observance de la drogue d'étude, patient perdu au suivi. Des combinaisons incomplètes de ces éléments ont été considérées comme des échecs. Les critères d'efficacité secondaires ont été visités 3/visite 0 Evolutions dans les classes fonctionnelles NYHA, les scores globaux de sévérité HF, les durées d'essai d'exercice, les rapports cardiothoracique (C/T) sur le rayon X de la poitrine.

En ce qui concerne les résultats d'efficacité du critère principal, les nombres (et les pourcentages) des patients ayant réussi ont été respectivement de 56% (34 sur 61) et 31% (20 sur 64) dans les



groupes périndopril et placebo. Cette différence était statistiquement significative ( $p = 0,006$ ).

L'évaluation de la sécurité a été obtenue à partir du nombre de patients présentant des effets indésirables (AE) qui ont conduit à l'étude de l'interruption, le nombre de patients ayant une ou plusieurs AE (plaintes spontanées et postérieures à l'interrogatoire, à l'exception de celles qui sont déjà présentes sur la base (dossiers) et le nombre de patients présentant des changements cliniquement significatifs par rapport aux résultats de laboratoire de base.

Cette étude contrôlée par placebo à double insu de 3 mois a montré que périndopril erbumine (2-4 mg par os une fois par jour) a donné lieu à une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée congestive recevant un diurétique de base et la thérapie digitale. L'amélioration clinique a été confirmée par une augmentation de la durée d'essai d'exercice et a été associée à un bon profil clinique et de sécurité de laboratoire.

**Tableau 8 - Les résultats d'efficacité primaires et secondaires d'études dans l'indication de l'Insuffisance L'Insuffisance Cardiaque**

Les points de terminaison	Valeur associée pour périndopril	Valeur associée pour le placebo	p-valeur (FAS)
<b>Étude NP00032</b>			
Changer de ligne de base:	Périndopril:	Placebo:	$p < 0,001$
Durée du test d'exercice	$+130 \pm 19$ sec	$+23 \pm 19$ sec	
Points de terminaison secondaires	$-0,6 \pm 0,1$	$-0,2 \pm 0,1$	$p = 0,017$
classe d'insuffisance cardiaque	$-3,1 \pm 0,5$	$-0,5 \pm 0,5$	$p < 0,001$
score d'insuffisance cardiaque totale ratio cardiothoracique	$-0,023 \pm 0,008$	$-0,006 \pm 0,005$	$p = 0,071$
<b>Étude NP05251</b>			
Changer de ligne de base:	Périndopril:	Placebo:	$p = 0,152$
Durée du test d'exercice	$75,4 \pm 126,3$ sec	$46,9 \pm 148,9$ sec	$p = 0,023$
NYHA classe III-IV patients seulement	$106 \pm 149$ sec	$1,2 \pm 145$ sec	

Le **deuxième essai pivot (rapport NP 5251)** était aussi une étude de phase III. Ce procès intitulé «étude des périndopril dans l'insuffisance cardiaque congestive chronique.» Une étude de six mois multicentrique à double insu de périndopril versus placebo. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de périndopril erbumine, 2-4 mg une fois par jour pendant 6 mois, dans 212 ambulatoires souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (CHF) recevant un traitement diurétique de base avec ou sans Digitalis.

Cent six (106) les patients ont été assignés au hasard dans le groupe périndopril et 106 au groupe placebo.

Le critère d'efficacité principal était l'évolution des durées d'essai d'exercice. Les critères d'efficacité secondaires étaient les suivants: l'évolution des scores globaux de sévérité HF et des classes fonctionnelles NYHA; l'évolution des ratios cardiothoracique (C/T) sur le rayon X de la poitrine; l'évolution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), de la sortie cardiaque

(CO), de la consommation maximale d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>max) et du seuil anaérobie; le nombre de patients ayant réussi l'évaluation globale de l'efficacité.

L'amélioration des durées d'essai d'exercice a été plus favorable dans le groupe périndopril par rapport au groupe placebo, mais la différence n'a pas atteint l'importance statistique; les augmentations de durée étaient respectivement de 84,4 (126,4 SD) et de 55,0 (148,5 SD) secondes (p = 0,21) selon l'analyse des pp. La valeur de p était de 0,15 selon l'analyse d'ITT.

L'évaluation de la sécurité a été obtenue à partir du nombre de patients présentant des effets indésirables (AE) qui ont conduit à l'étude de l'interruption, le nombre de patients souffrant d'une ou de plusieurs AE (plaintes spontanées, sauf celles déjà présentes sur les dossiers de référence) et le nombre de patients présentant des changements cliniquement significatifs des résultats de laboratoire de base.

Cette étude contrôlée par placebo à double insu de 6 mois réalisée chez 212 patients a montré que périndopril erbumine (2-4 mg par os une fois par jour) a entraîné une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique recevant diurétique de base ou diurétique et la thérapie digitale. Cette amélioration a été clairement démontrée et statistiquement significative chez les patients plus sévères.

### **Hypertendus et/ou post-MI les patients avec la maladie coronarienne stable**

#### **Aspects démographiques de l'étude et de la conception de l'essai**

L'efficacité de la périndopril erbumine dans la réduction du risque cardiovasculaire dans l'hypertension ou l'infarctus du myocarde était basée sur une étude de mortalité/morbidité (essai EUROPA, NP15314) qui était un placebo multicentrique, randomisé, à double insu contrôlée étude regardant périndopril erbumine) en plus de la thérapie conventionnelle comme les inhibiteurs des plaquettes, les β-bloquants, les agents de réduction des lipides, les nitrates, les bloqueurs calciques ou les diurétiques.

**Tableau 9 - Résumé de la démographie des patients pour les essais cliniques dans l'indication de la réduction du risque cardiovasculaire dans l'hypertension ou l'infarctus post-myocardique**

Étude #	Conception d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	# Sujets étudiés (randomisés)	Âge moyen [gamme] dans les années	Sexe (M/F)
<b>Étude sur la mortalité et la morbidité NP15314 (Essai EUROPA)</b>	Multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, étude	périndopril erbumine 2mg puis 4 mg ensuite augmentée jusqu'à 8 mg (une fois par jour), par os en plus de la thérapie conventionnelle, 4,2 ans	Périndopril: 6110 Placebo: 6108	60,1 ± 9,3 [26-89]	85,4/14,6

L'essai EUROpéen sur la réduction des événements cardiaques avec périndopril dans l'étude de la

maladie coronarienne stable (EUROPA) a été menée chez 12 218 patients (98% de caucasien) qui avaient des signes de maladie coronarienne stable sans insuffisance cardiaque clinique. Les patients avaient des preuves de la maladie de l'artère coronaire documentée par l'infarctus du myocarde antérieur plus de 3 mois avant le dépistage, la revascularisation coronaire plus de 6 mois avant le dépistage, angiographiques évidence de sténose ( $\geq 70\%$  de sténose dans  $\geq 1$  majeur (artères coronaires), ou un test de stress positif chez les hommes avec une histoire de douleurs thoraciques. Après une période d'exécution de 4 semaines pendant laquelle tous les patients ont reçu périndopril de 2 mg à 8 mg, les patients ont été assignés au hasard à périndopril 8 mg une fois par jour (n = 6,110) ou un placebo correspondant (n = 6,108), en plus de la thérapie conventionnelle. Le suivi moyen était de 4,2 ans.

L'étude a examiné les effets à long terme de la périndopril à temps pour le premier cas de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'arrêt cardiaque réanimé chez des patients souffrant d'hypertension et/ou d'infarctus du myocarde antérieurs ayant une stabilité coronaropathie. L'hypertension a été définie comme BP  $\geq 140/90$  mmHg, ou être traitée pour l'hypertension, à la base.

L'âge moyen des patients était de 60 ans; 85% étaient des hommes. La majorité des patients étaient hypertendus (58%), avaient subi un infarctus du myocarde antérieur (65%), ou les deux. 92% prenaient des inhibiteurs des plaquettes, 63% prenaient des  $\beta$ -bloquants, 56% prenaient une thérapie de réduction des lipides, 43% étaient sur les nitrates, 31% sur les inhibiteurs calciques et 9% sur les diurétiques.

### **Résultats de l'efficacité**

L'étude d'EUROPA a montré que périndopril a considérablement réduit le risque relatif pour les événements principaux de terminaison (ARR = -1,9%, tableau 10). Cet effet bénéfique est largement attribuable à une réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du périndopril sur le résultat primaire, évident après environ un an, est devenu statistiquement significatif après 3 ans de traitement (figure 1). La réduction de la pression artérielle systolique et diastolique était de  $4,9 \pm 16,3$  mmHg et de  $2,4 \pm 8,7$  mmHg plus dans le groupe périndopril par rapport au groupe placebo tout au long de l'étude (figure 2).

**Tableau 10 - Point de terminaison primaire et réduction relative des risques**

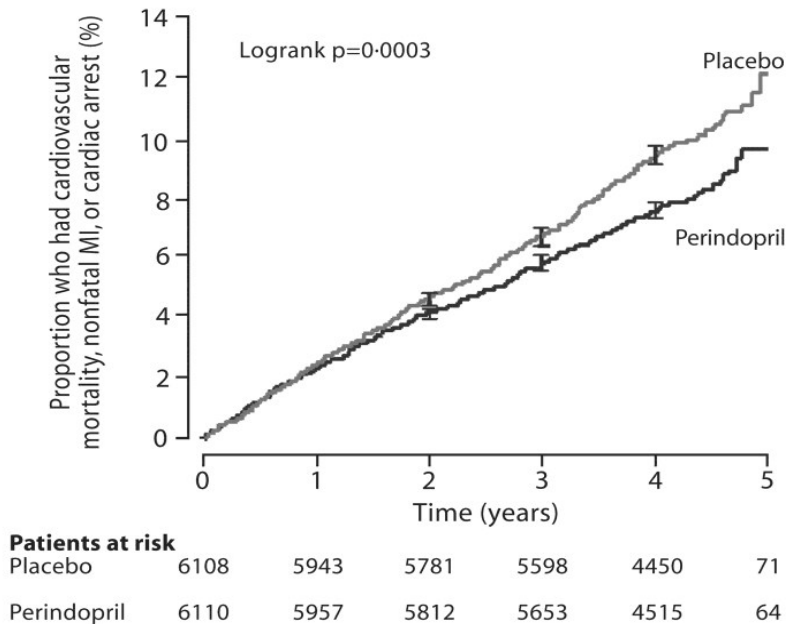
	<b>Périndopril (N = 6.110)</b>	<b>Placebo (N = 6.108)</b>	<b>RRR [95% CI]</b>	<b>p</b>
<b>Point de terminaison combiné</b>				
Mortalité cardiovasculaire, mi ou arrêt cardiaque non fatal	488 (8,0%)	603 (9,9%)	20% [9 to 29]	0,0003
<b>Point de terminaison de composant</b>				
Mortalité cardiovasculaire	215 (3,5%)	249 (4,1%)	14% [-3 to 28]	0,107
MI non fatal	295 (4,8%)	378 (6,2%)	22% [10 to 33]	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1%)	11 (0,2%)	46% [-47 to 80]	0,22

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

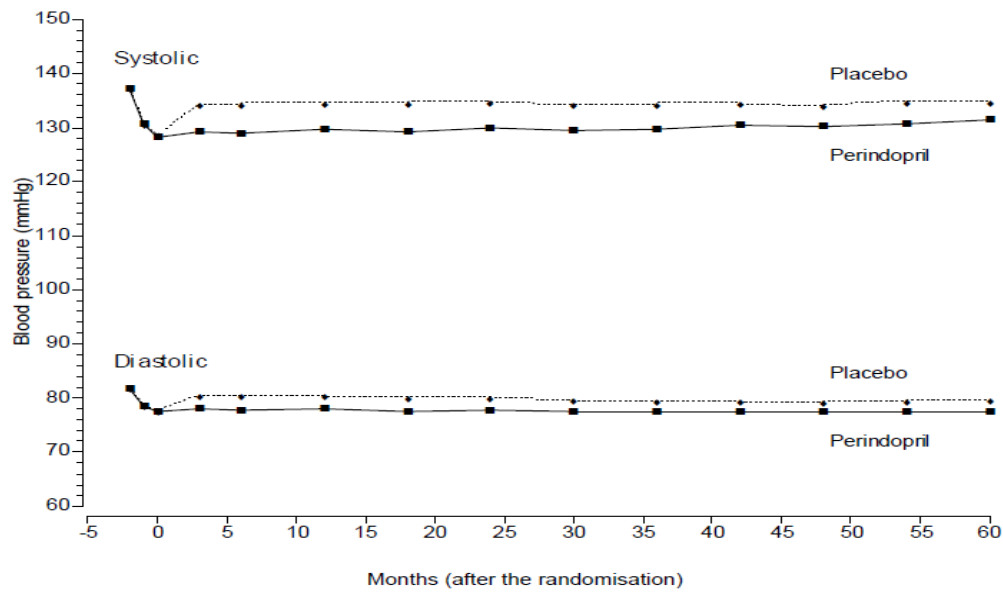
Il n'y a pas eu de différences significatives dans le nombre de décès entre les groupes (375 dans le groupe périndopril et 420 décès dans le groupe témoin). Cependant, dix patients sont morts pendant la période de l'étude, dont 7 des causes cardiovasculaires, y compris l'AVC. Au total, 795 patients (sur 12 230; 6,5%) sont morts au cours de l'étude, 464 des 795 morts (58%) d'une cause cardiovasculaire.

Le résultat était semblable dans tous les sous-groupes prédéfinis selon l'âge, la maladie sous-jacente ou les médicaments concomitants (figure 3).

**Figure 1 - Temps à la première occurrence du point de terminaison primaire**

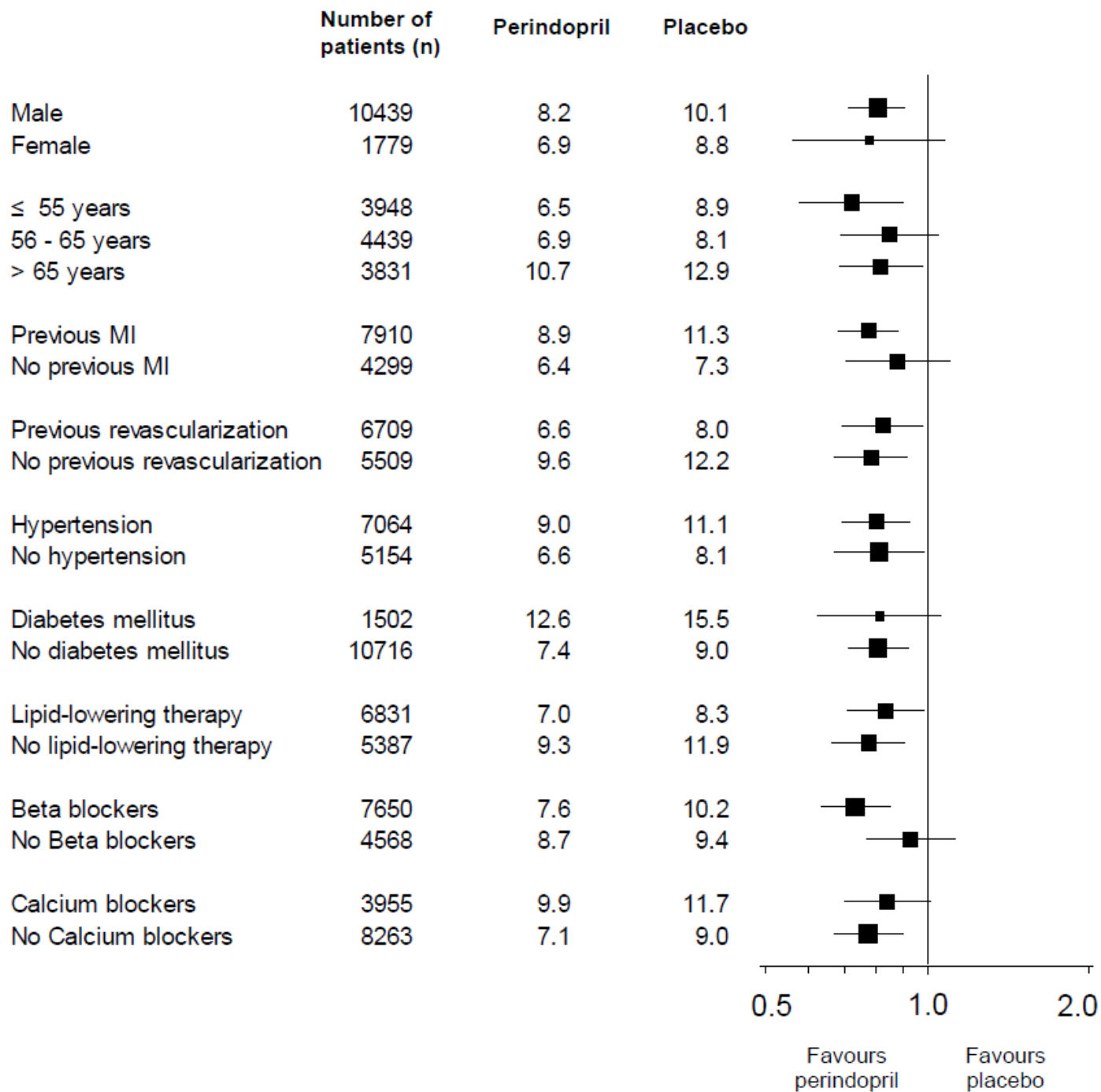


**Figure 2 - La tension artérielle systolique et Diastolique de la Pression Artérielle pour le périndopril et le placebo Bras de Traitement (traitement en double aveugle de la période)**



**Figure 3 - Effet du traitement par périndopril dans les sous-groupes prédéfinis**

Primary events (%)



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mécanisme d'action

#### **Etudes in vitro:**

Périndopril a été montré pour être un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ECA) dans le plasma et les tissus. Périndoprilat, le diacide forme de périndopril, ont montré une plus grande inhibition de l'activité de l'ECA que le périndopril ( $IC_{50} = 2 \times 10^{-9}$  M et  $800 \times 10^{-9}$  M, respectivement). L'actif diacides de périndopril (périndoprilat) et le ramipril (ramiprilate) s'est avéré posséder une semblable puissance inhibitrice contre le plasma de rat de l'enzyme de conversion ( $IC_{50} = 2$  à  $3 \times 10^{-9}$  M). Les deux diacides sont plus actifs que enalaprilat ou captopril ( $IC_{50} = 1$  to  $6 \times 10^{-8}$  M).

#### **Etudes in vivo:**

À la suite d'un dosage oral de périndopril à des rats (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), l'inhibition de l'ECA plasmatique a été évaluée in vivo par la diminution de la réponse pressive à l'angiotensine I par voie orale administrée à des chiens conscients, périndopril a produit une réduction dépendante de la dose (34% à 0,1 mg/kg,) 60% à 0,3 mg/kg et 92% à 1 mg/kg de la réponse de l'angiotensine I (150 ng/kg IV), mais n'ont pas eu d'effet sur la réponse de l'angiotensine II (100 ng/kg IV). Chez le rat, l'ECA plasmatique a été maximale inhibée ( $\geq 90\%$ ) par périndopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) une heure après l'administration, puis est revenue aux niveaux de contrôle 24 heures plus tard. Après 4 semaines de traitement oral (10 mg/kg) chez des rats spontanément hypertendus, la conversion de l'inhibition enzymatique a été principalement démontrée dans les reins (96%), l'aorte (64%), le coeur (52%), le poumon (36%) et le cerveau (26%). On a démontré que la périndopril administrée par voie orale à 1 mg/kg à des rats hypertensifs spontanés remplis de sodium était plus puissante qu'Enalapril (1 mg/kg) en termes d'intensité (91% de l'inhibition versus 64%, 4 heures après le dosage) et la durée de l'action (68% de l'inhibition contre 12%, 12 heures après dosage).

Chez les sujets humains périndopril à doses orales simples de 4 à 8 mg/jour a produit 80% d'inhibition de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures administration, avec 40 à 60% d'inhibition persistante à 24 heures administration. Plusieurs doses orales de périndopril sur 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et ont montré qu'elles produisaient des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité de rénine plasmatique.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité aiguë

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

Aucune mortalité n'a eu lieu pendant les études orales chez le rat et la souris.

Les signes de toxicité observés chez les animaux traités par voie intraveineuse étaient les suivants:

- Symptômes de convulsions et dyspnée sévère chez la souris
- Hypermobilité considérable chez les rats
- Mort, par arrêt respiratoire, se produisant dans les minutes de l'injection.

Chez le chien traité oralement avec des doses croissantes de périndopril erbumine, les vomissements, la réduction de l'activité, la salivation et la tachycardie ont été observés sans mortalité.

### Études de toxicité chronique

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information
Rat (OFA)	3 mois	10 M + 10 F	PO	0, 1, 5, 30	<p>1 mg/kg: dose non toxique</p> <p>5 mg/kg: les effets sur la croissance (gain de poids moyen par rapport au groupe témoin ont été de -16% et -4% chez les mâles et les femelles respectivement (mâles: diminution significative de W9; femelles: aucune différence statistique)) et de l'urée sanguine (+ 53% et + 5% chez les mâles et les femelles respectivement) en référence aux groupes de contrôle).</p> <p>30 mg/kg: effets sur les paramètres des globules rouges (-12% et -9% chez les mâles et les femelles respectivement en fonction des groupes témoins) et des effets clairs sur la mortalité (2 décès (1 M, 1F) dans le groupe traité, pas de décès dans le groupe témoin); la croissance (le gain moyen de poids par rapport au groupe témoin était de -25% et -10% chez les mâles et les femelles, respectivement (mâles: diminution significative de W3; femelles: aucune différence statistique)); consommation alimentaire (-5% et -8% en référence aux groupes témoins chez les mâles et les femelles respectivement): l'urée sanguine (+ 244% et + 104% en référence au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement) et la créatinine (en référence aux groupes témoins, les augmentations variaient entre + 7,2% et + 42% chez les mâles et entre + 4% et + 42% chez les femelles). Les rénales tubulaires ont été observées chez 4 animaux sur 20.</p>



Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information								
Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	PO	0, 1, 3, 12	<p>Légère réduction de la consommation alimentaire à 3 mg/kg et à 12 mg/kg (mâles: dans le groupe de 3 mg/kg/jour, il y a eu une faible baisse transitoire de la consommation alimentaire dans les semaines 3 (-13%), 6 (-10%) et 7 (-8%).) Après la semaine 7, la consommation alimentaire moyenne a fluctué autour de la valeur de contrôle <math>\pm</math> 6%. Dans le groupe de 12 mg/kg/jour, la chute transitoire de la consommation alimentaire a été particulièrement marquée de W2 à W7: -8 à -16%. Ensuite, la valeur a fluctué entre -6% à +1% autour de la valeur de contrôle. (femelles: aucune différence au cours de l'étude).</p> <p>Polydipsie marquée dans tous les groupes accompagnés de polyurie, plus encore chez les mâles. Consommation d'eau-par rapport au groupe témoin:</p> <p>Mâles:  1 mg/kg/jour: + 29% à + 51% de W9  3/kg/jour: + 93% à + 139% de W7  12 mg/kg/jour: + 90% à + 129% à partir de W5</p> <p>Polydipsie réversible comme l'indique l'étude de récupération.  Femelles: aucune différence significative entre les groupes traités et le groupe témoin. Augmentation de la consommation d'eau dans les groupes de 1 et 3 mg/kg/jour (+ 11 et + 9% respectivement) et diminution modérée de la consommation dans le groupe supérieur (-2,8%) de W1 à W26.  Volume urinaire-par rapport aux groupes de contrôle-</p>								
					<table border="0"> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/ jour : + 93%</td> <td>1 mg/kg/ jour : + 49%</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/ jour : + 108%</td> <td>3 mg/kg/ jour : + 59%</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/ jour : + 63%</td> <td>12 mg/kg/ jour : + 17%</td> </tr> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/ jour : + 93%	1 mg/kg/ jour : + 49%	3 mg/kg/ jour : + 108%	3 mg/kg/ jour : + 59%	12 mg/kg/ jour : + 63%	12 mg/kg/ jour : + 17%
Mâles :	Femelles :												
1 mg/kg/ jour : + 93%	1 mg/kg/ jour : + 49%												
3 mg/kg/ jour : + 108%	3 mg/kg/ jour : + 59%												
12 mg/kg/ jour : + 63%	12 mg/kg/ jour : + 17%												
					<p>Chez le mâle: changements biochimiques liés aux perturbations de la fonction rénale. Tout au long de l'étude:  Urée sanguine moyenne-par rapport aux groupes témoins-</p>								
					<table border="0"> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour: + 19%</td> <td>1 mg/kg/jour: + 1,5%</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour: + 226%</td> <td>3 mg/kg/jour: + 8,7%</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour: + 363%</td> <td>12 mg/kg/jour: + 15%</td> </tr> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour: + 19%	1 mg/kg/jour: + 1,5%	3 mg/kg/jour: + 226%	3 mg/kg/jour: + 8,7%	12 mg/kg/jour: + 363%	12 mg/kg/jour: + 15%
Mâles :	Femelles :												
1 mg/kg/jour: + 19%	1 mg/kg/jour: + 1,5%												
3 mg/kg/jour: + 226%	3 mg/kg/jour: + 8,7%												
12 mg/kg/jour: + 363%	12 mg/kg/jour: + 15%												

W = semaine

### Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information

Espèces		Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information																														
						<p>Créatinine plasmatique moyenne par rapport aux groupes témoins- Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : - 0,8% 1 mg/kg/jour : - 1,4% 3 mg/kg/jour : + 17% 3 mg/kg/jour : - 1,4% 12 mg/kg/jour : + 27% 12 mg/kg/jour : + 1,1%</p> <p>Plasma moyen sodium-par rapport aux groupes témoins - Mâles Femelles:</p> <p>1 mg/kg/jour : - 2,9% 1 mg/kg/jour : - 1,7% 3 mg/kg/jour : - 3,9% 3 mg/kg/jour : - 1,2% 12 mg/kg/jour : - 2,9% 12 mg/kg/jour : + 1,0%</p> <p>Potassium plasmatique moyen par rapport aux groupes témoins- Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : + 2,9% 1 mg/kg/jour : + 1,8% 3 mg/kg/jour : + 13,1% 3 mg/kg/jour : + 1,5% 12 mg/kg/jour : + 20% 12 mg/kg/jour : + 2,4%</p> <p>Excrétion rénale moyenne de la créatinine par rapport au contrôle groups- Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : + 14% 1 mg/kg/jour : + 1,3% 3 mg/kg/jour : + 9,1% 3 mg/kg/jour : + 19% 12 mg/kg/jour : + 9,1% 12 mg/kg/jour : + 6,3%</p> <p>Excrétion rénale moyenne de sodium par rapport au contrôle groups- Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : + 32% 1 mg/kg/jour : + 6,5% 3 mg/kg/jour : - 15% 3 mg/kg/jour : + 0,8% 12 mg/kg/jour : - 33% 12 mg/kg/jour : - 15%</p> <p>Excrétion rénale moyenne de potassium par rapport aux groupes témoins - Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : + 48% 1 mg/kg/jour : + 43% 3 mg/kg/jour : + 30% 3 mg/kg/jour : + 44% 12 mg/kg/jour : + 18% 12 mg/kg/jour : + 15%</p> <p>Augmentation de l'incidence des néphropathies interstitielles et des rénales tubulaires. Néphropathie interstitielle:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Contrôle</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/16</td> <td>10/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rénale tubulaire:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Contrôle</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/16</td> <td>5/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Augmentation du poids des reins, en particulier, à fortes doses (mâles: augmentation des groupes traités par rapport au groupe témoin de + 6%, + 16% et + 15% respectivement, statistiquement significative dans les deux groupes de doses plus élevées. Femelles: augmentation de + 6%, + 4% et + 9% respectivement dans les 3 groupes de doses, statistiquement significative dans le groupe de 12 mg/kg/jour. Tous ces troubles de la fonction rénale étaient réversibles. Anémie réversible et lymphocytose chez les mâles aux doses intermédiaires et élevées. Numération des globules rouges (RCC): Mâles: 3 mg/kg/jour: diminution de-2% à-7% (W14 statistiquement significative); 12 mg/kg/jour: diminution statistiquement significative par rapport au groupe témoin de-9% à-11%. Femelles: chute (-5%) dans le RCC seulement en W26 à la dose la plus élevée. Lymphocytes: Mâles: 3 mg et 12 mg/kg/jour: augmentation statistiquement significative de + 15% par rapport au groupe témoin. Femelles: numération des lymphocytes comparables dans tous les groupes.</p>		Contrôle	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	3/16	10/15	Femelles	0	0	0	0		Contrôle	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	1/16	5/15	Femelles	0	0	0	0
	Contrôle	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																																
Mâles	0	0	3/16	10/15																																
Femelles	0	0	0	0																																
	Contrôle	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																																
Mâles	0	0	1/16	5/15																																
Femelles	0	0	0	0																																

W = week

### Chronic Toxicity Studies (cont'd)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information
					<p>Dose dependent increase in blood glucose (throughout the treatment period, males: +19% and +23%, females: +5,6% and +3,6% in the 3 and 12 mg/kg/jour groups respectively, relative to the control group) and cholesterol (Femelles: the groups remained comparable throughout the study. Mâles: the control and the 1 mg/kg/jour groups were comparable throughout the study; in the 3 and 12 mg/kg/jour groups respectively, the increase in blood total cholesterol was + 15% and + 19% relative to the control group).</p> <p>Moderate hypoproteinemia (Mâles: the maximum fall was observed in W14, i.e. -3%, -7% and -6% relative to the control group in the 3 treated groups respectively. Femelles: the maximum effect (-3%) was noted in the 3 mg/kg/jour group in W14 and W26).</p> <p>Reduction in heart weight -relative to the control groups-:  Mâles :  1 mg/kg/jour : - 12%  3 mg/kg/jour : - 23%  12 mg/kg/jour : - 10%  Femelles :  1 mg/kg/jour : - 8%  3 mg/kg/jour : - 9%  12 mg/kg/jour : - 10%  all statistically lower than the control group. In all treated groups reversible after cessation of treatment.</p> <p>Emphysematous bullae more frequent in the lungs of treated animals:  gender    Control    1 mg/kg/jour    3 mg/kg/jour    12 mg/kg/jour  Mâles     0            2/15            13/16            13/15  Femelles   4/15            9/15            11/15</p>

Rat (Fischer 344)	18 mois	20M 20F	+	PO	0, 0,75, 2, 7,5	<p>À toutes les doses: retard de croissance (mâles: diminution du gain pondéral par rapport au groupe témoin pendant toute l'étude variait entre-9 à-16% dans le groupe de 0,75 mg/kg/jour et entre-7% et-11% dans les 2 groupes à doses plus élevées.) Femelles:-4% à-6% par rapport au groupe de contrôle de la deuxième semaine de traitement, avec un maximum de-11%,-10% et-7% dans les groupes 0,75, 2 et 7,5 mg/kg/jour respectivement) avec une réduction transitoire de l'apport alimentaire (pas dépassé-16% chez les mâles , et-19% chez les femmes).</p> <p>Dose dépendante augmentation de l'urée sanguine (mâles: pendant la première séquence d'échantillons de sang (12e semaine,) augmentations de + 12%, + 36%, + 87% dans les groupes 0,75, 2, 7,5 mg/kg/jour respectivement par rapport au groupe témoin; à la fin de l'étude, l'augmentation a été de + 136%, + 225% , + 254% respectivement. Femelles: au cours de la première séquence d'échantillons de sang-8%, + 16% et + 37% dans les 3 groupes traités respectivement; à la fin de l'étude, l'augmentation a été de + 41%, + 76% dans les 2 groupes de doses inférieures et de + 125% à L53 pour le groupe de doses supérieures) et la créatinine (mâles:) à la fin de l'étude, la valeur a atteint + 21%, + 37%, + 37% dans les groupes 0,75, 2, 7,5 mg/kg/jour respectivement par rapport au co Groupe ntrol. Femelles: en raison d'un grand nombre de valeurs manquantes, aucune hétérogénéité statistique n'a été observée entre les groupes) et l'élimination urinaire du sodium (mâles: différences avec le groupe témoin a atteint + 73% à + 129%, + 34% à + 82%, et + 47% à + 49% dans les 3 groupes traités respectivement. Femelles: les différences avec les groupes de contrôle ont atteint + 57% à + 142%, + 57% à + (132% et + 38% à + 86% dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>L'étude histologique a confirmé l'existence de lésions rénales avec des signes de néphropathie chronique à des doses élevées.</p> <p>Anémie notée (hémoglobine: mâles: une réduction significative a été notée chez les animaux traités par rapport au groupe témoin,-3% à partir de W52,-6% à-8%,-3% à-9% dans les 3 groupes traités respectivement.) Femelles: la réduction a été significative (-5%) seulement dans le groupe de dose le plus élevé).</p>
-------------------------	---------	------------	---	----	--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

W = semaine

### Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	14 semaines	S-: 7 groupes de 18M N: 5 groupes de 12 M S+: groupes de 12 M	PO	S-: 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 N et S+: 0, 4, 8, 16, 32	<p>S-: les symptômes rénaux sont apparus à partir de 2 mg/kg</p> <p>S +: 32 mg/kg n'a eu aucun effet rénal majeur même sur les résultats histologiques.</p> <p>La réversibilité des effets a été améliorée par un retour au régime alimentaire normal de sodium</p>
Le singe (cynomolgus)	3 mois	3 M + 3 F	PO	0, 0,5, 2,5, 10	<p>Tous les groupes: perte d'appétit</p> <p>Groupe le plus élevé seulement: réduction du poids corporel par rapport au poids corporel avant traitement (chez les mâles la perte de poids variait entre-21,9% à + 5,2% dans le groupe témoin et entre-6,3% à-12,2% dans le groupe traité.) Chez les femelles entre-1,7% à-5,9% dans le groupe témoin et entre-6,7% à-12,9% dans le groupe traité; aucune différence significative entre le contrôle et les groupes traités).</p> <p>L'examen histologique (rein et foie en particulier) n'a montré que des anomalies dues aux agents infectieux</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	La Voie d'Administration	Dosage mg/kg/jour	Information									
Le singe (cynomolgus)	1 an	6 M + 6 F (groupes de contrôle et de forte dose) 4 M + 4 F (groupes de faible et moyenne dose)	PO	0, 1, 4, 16	Dans le groupe à forte dose, la 1F et 2 M sont morts ou ont été sacrifiés pour des raisons éthiques, en raison d'une diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement étaient jugés mineurs et seule une réduction du poids corporel des mâles traités était liée à la drogue (c.-à-d. 8%, 16% et 9% inférieures aux valeurs témoins pour les groupes de 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement).									
Le singe (cynomolgus)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel	2 M + 2 F (contrôle) 4 M + 4 F (traité)	PO	Initialement 100 mg	À de fortes doses, le produit induit des lésions rénales de type néphrose osmotique qui sont complètement réversibles à la cessation du traitement.									
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupes de contrôle et de forte dose) 4 M + 4 F (autres groupes)	PO	0, 1, 5, 25	Changes in body weight (over the whole treatment période, par rapport aux groupes témoins, le poids corporel était de + 39%, + 6,8%, + 11,3% chez les mâles et de -27%, -14%, -79% chez les femelles des groupes 1, 5, 25 mg/kg/jour respectivement). Chute de la pression artérielle, en particulier, la pression artérielle diastolique à la dose élevée. Pendant toute la période de traitement, la chute moyenne du DBP (mesurée en mmHg) par rapport aux groupes de contrôle était: <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>1,5 h après dosage</td> <td>24 h après dosage</td> </tr> <tr> <td>Mâles</td> <td>- 22%</td> <td>- 17%</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>- 23%</td> <td>- 17%</td> </tr> </table>		1,5 h après dosage	24 h après dosage	Mâles	- 22%	- 17%	Femelles	- 23%	- 17%
	1,5 h après dosage	24 h après dosage												
Mâles	- 22%	- 17%												
Femelles	- 23%	- 17%												

S-: régime à faible teneur en sodium N: régime de sodium normal

S+: régime de sodium élevé

## Cancérogénicité

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines dans la souris B<sub>6</sub> C<sub>3</sub> F<sub>1</sub> traitée avec des doses orales de 0,75, 2 et 7,5 mg/kg/jour périndopril erbumine.

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines chez le rat Fischer 344 traité avec des doses orales de 0,75, 2 et 7,5 mg/kg/jour périndopril erbumine.

Au moins un inhibiteur de l'ECA a provoqué une augmentation de l'incidence des cellules tubulaires rénales oxyphile et des oncocytomas chez les rats. Le potentiel des inhibiteurs de l'ECA pour provoquer cet effet chez l'homme est inconnu. En outre, la progression des cellules oxyphile à oncocytomas est rare chez l'homme et quand elle se produit, elle est considérée comme bénigne.

## Génotoxicité

Périndopril erbumine n'a pas été démontré pour induire la mutation génique (test d'Ames et test de lymphome de souris) ni la mutation chromosomique (in vivo et in vitro clastogénicité tests et micronucleus test) chez les procaryotes et les eucaryotes, ni le changement primaire de l'ADN de levure (gène test de conversion).

## **Toxicité pour la reproduction et le développement**

### Études de fertilité

Des études ont été réalisées en administrant périndopril erbumine par voie orale. Les études pivots sont compilées ci-après.

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Rat (Wistar)	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10 M: 80 jours avant l'accouplement au sacrifice. F: 14 jours avant l'accouplement à PR7	PO	<p>Mâles: Réduction de la croissance sans perturbation de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen par rapport au groupe témoin était de-30%,-36%,-35% pour les groupes de 1, 3, 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Femelles: réduction de la croissance à la dose élevée. Pendant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen par rapport au groupe témoin variait entre-10% à-26%. Au cours de la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain moyen par rapport au contrôle était de-23%,-21% et-48% dans les groupes 1, 3 et 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corporea Lutha variait entre 9,4 (-15% par rapport au groupe témoin) et 10,0 (-9,9%).</p> <p>Aucune anomalie liée à la migration de l'œuf, de son implantation ou de son développement embryonnaire et foetal n'a été démontrée.</p>
Rat (Wistar)	30 M + 30F	0, 1, 2, 4 M: 80 jours avant l'accouplement au sacrifice. F: 14 jours avant l'accouplement à PR20 ou jusqu'à la parturition	PO	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>Fécondité des mâles (100%, 93% et 90% des groupes de 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement contre 97% dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites à des doses intermédiaires et élevées (pourcentage de l'accouplement effectif des sélectionneurs femelles de Go dans les 2 doses supérieures groupes était de 0,97 et 0,93 respectivement contre 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité des femelles. Le fœtus des mères traitées avec la dose élevée a présenté une fréquence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0%, 2,5% et 7,1% dans les groupes 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, contre 3,3% dans le groupe témoin) et les ossification retardées du sternum (18% , 20%, 38% dans les 3 groupes traités respectivement), bien qu'il n'y ait pas eu d'effet tératogène.</p> <p>La mortalité des chiots G1 a été augmentée à la dose élevée (la mortalité à la naissance n'a pas été alterated par le traitement.) Il était de 0% dans les groupes de doses inférieures et de 1,7% dans le groupe de doses supérieures contre 0% dans les témoins. La mortalité entre D1 et D21 de lactation était de 0%, 1,8%, 5,4% dans les groupes de 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, contre 3,6% dans le groupe témoin, et leur croissance et leur développement physique étaient retardés. Ces changements n'affectent pas la capacité reproductive de la génération G1, la gestation des femelles G1 et les caractéristiques des chiots G2.</p>

PR (n) = énième jour de grossesse G = Generation D = jour

## Teratogenicity Studies

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Souris (NRMI)	Entre 31 et 37 insémination F	0, 1, 4,5, 20 De PR6 à PR15	PO	En dehors d'une réduction légère, quoique non significative du poids corporel des barrages traités avec la dose élevée entre les 6e et 15e jours de gestation (par rapport au groupe témoin:-14,9%), aucune anomalie, en particulier, aucun embryotoxicité ou tératogène n'étaient observés.

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Rat (Wistar)	25 traités F	0, 1, 4, 16 De PR6 à PR7	PO	Barrages: augmentation de la consommation d'eau. (au cours de la première semaine de traitement, l'augmentation moyenne était de + 4,0, + 5,0 et + 3,9 g/jour pour le traitement des groupes de 1, 4, 16 mg/kg/jour respectivement, soit + 567%, + 733%, + 550% par rapport au groupe témoin; au cours de la deuxième semaine de traitement, l'augmentation de l'eau la consommation était de + 39%, + 42% et + 165% par rapport au groupe témoin dans les 3 groupes traités respectivement).  Le développement in utero du fœtus a été inchangé bien qu'il y ait eu une incidence plus élevée de hydronéphrose qui semblaient être dépendants de la dose (2 cas dans les doses faibles et intermédiaires, 5 dans la dose élevée) et un ossification retardé dans le groupe élevé seulement (c.-à-d. 11,5% , 15,5%, 21,1% dans les 3 groupes traités respectivement, contre 11,6% dans le groupe témoin). Aucun signe de tératogène.
Lapin (Nouvelle Zélande)	Contrôle C1: 18 F Contrôle C2: 27 F traités: 18 F 27 F 24 F	Boire de l'eau sans NaCl: 0 Buvez de l'eau avec 0,9% de NaCl: 0 0,5 1,5 5,0 De PR6 à PR18	PO	Dans ces conditions, il n'y avait pas de toxicité maternelle ni d'effet embryotoxiques ou tératogène sur les fœtus. Une légère augmentation des pertes postérieures à l'implantation à la dose la plus élevée (soit 21,2% contre 11% dans le groupe témoin) a été observée.
Le singe (cynomolgus)	10 F enceinte 12 F enceinte 12 F enceinte 12 F enceinte	0 1 4 16 De PR 20 à PR 50	PO	2 animaux dans chaque groupe sont morts après des épisodes de diarrhée.  À 16 mg/kg, la toxicité maternelle a entraîné une réduction de la consommation d'eau (-45% par rapport au groupe témoin) pendant la période de traitement. Néanmoins, aucun effet néfaste sur le fœtus n'a été noté.

PR (n) = nième jour de grossesse

Aucun effet tératogène des péridopril n'a été observé dans les études de rats gravides, de souris, de lapins et de singes Macaques. Sur une base de mg/m<sup>2</sup>, les doses utilisées dans ces études étaient 6 fois (chez les souris), 670 fois (chez les rats), 50 fois (chez les lapins) et 17 fois (chez les singes) la dose humaine maximale recommandée (en supposant un adulte de 50 kg). Sur une base de mg/kg, ces multiples sont 60 fois (chez les souris), 3 750 fois (chez les rats), 150 fois (chez les lapins) et 50 fois (chez les singes) la dose humaine maximale recommandée.

### Post-Natal Studies

Espèces	Nombre d'animau x/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 accouplés F/groupe	0 1 2 3 Une fois/jour 7 jours/semaine du PC 15 au PP 21	PO	À la dose élevée, des réductions faibles mais significatives de la consommation alimentaire (chez les femelles (F0) la diminution de la consommation alimentaire variaient entre- 3,8% à-9,3% par rapport au groupe témoin).  Tous les autres paramètres relatifs aux barrages ou aux chiots étaient inchangés.

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Rat (Wistar)	4 groupes 25 F 25 F 25 F 25 F	0 1 4 16 la teneur en sodium chez le rat-alimentation: 0,65 g.kg.-1  Une fois/jour 7 jours/semaine De PR 17 jusqu'au sacrifice	PO	<p>Aux doses intermédiaires et élevées, la toxicité maternelle a été observée à la fin de la gestation et a provoqué une réduction de la consommation alimentaire (24,1 g/jour, 22,0 g/jour et 20,5 g/jour dans les groupes 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit -4%, -12%, -18% par rapport au groupe témoin) et le gain de poids (c.-à-d. -3,7 g et + 1,6 g dans les groupes de doses respectivement versus + 9,1 g dans le groupe témoin).</p> <p>Dystocie a causé la mort de 4 F pendant la parturition à la dose élevée. Il y avait aussi significativement moins de nouveau-nés nés aux 3 doses (c.-à-d. à la naissance, la mortalité était de 0,4% chez les jeunes nés de femelles témoins et de 3,2%, 4,5% et 2,3% chez les jeunes nés de femelles des groupes 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), bien que la masse corporelle moyenne des les chiots G<sub>1</sub> étaient inchangés.</p> <p>Pendant la période de lactation, les doses intermédiaires et élevées ont montré une réduction liée à la dose du gain de poids des barrages G<sub>0</sub> (c.-à-d. le gain de poids était de + 36,9 g, + 24,2 g, + 17,3 g et + 8,4 g pour les groupes témoins, 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit 34%, -53%, -77% respectivement par rapport au groupe témoin), et des chiots G<sub>1</sub> (c.-à-d. le gain de poids pendant cette période était de + 35,5 g, + 36,1 g, + 28,6 g et + 22,8 g dans les groupes témoins, 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit + 1,7%, -19%, -36% respectivement par rapport au groupe témoin), avec une augmentation de la mortalité post natale (c'est-à-dire que l'indice de viabilité à la fin du traitement était de 0,95, 0,87, 0,79 et 0,43 dans les groupes témoins, 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement). À la dose la plus élevée, on a retardé le développement physique et comportemental chez les chiots G<sub>1</sub> (c.-à-d. le pourcentage de succès dans l'essai de détachement de la Pinna sur LA2 était de 56%, 24,5% et 0% dans le contrôle, 1 et 16 mg/kg/jour groupes respectivement), la fertilité réduite dans les barrages G<sub>1</sub> (déterminée par le pourcentage de femelles enceintes en ce qui concerne les femelles accouplées, 100% dans le contrôle et 1 mg/kg/jour groupes et 95% et 74% dans les groupes 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), polyurie chez les animaux G<sub>1</sub> (Mâles: le volume urinaire était de 16,9 ml/24h dans le groupe de contrôle par rapport à 37,4 ml/24h pour la dose de 16 mg/kg/jour, soit une augmentation de 121%) et des lésions rénales dans le G<sub>1</sub> parents (diffuse néphropathies ont été trouvés dans 5% des mâles à la dose de 1 mg/kg/jour groupe, et dans 25% des filles et 60% des mâles à la dose la plus élevée; éponge reins sont survenus avec une incidence de 20% et de 15% les mâles et les femelles respectivement à la dose la plus élevée du groupe), mais tous ces effets ont disparu dans la génération G<sub>2</sub>.</p>



Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dosage mg/kg/jour	La Voie d'Administration	Information
Rat (Wistar)	2 groupes: 8 accouplés F18 accouplés F	0 16  Teneur en sodium dans l'alimentation des rats: 1.9.g.kg-1 Une fois/jour 7 jours/semaine Du PR 17 jusqu'au sacrifice des barrages	PO	<p>Dans ces conditions de teneur en sodium dans les aliments pour animaux, le produit était beaucoup moins toxique que dans l'étude précédente: bien que la croissance des barrages ait été plus lente à la fin de la gestation (le gain de poids dans le groupe témoin était de + 33,6 g comparativement à + 27,9 g dans le groupe traité, c'est-à-dire-17%), il est devenu semblable à celui des contrôles pendant l'allaitement.</p> <p>Le nombre moyen de chiots était plus faible (soit 12,8% par femelle dans le groupe témoin comparativement à 11,2% dans le groupe traité) et la mortalité postnatale était 10 fois plus élevée, bien que le poids corporel et la production d'urine des chiots G1 soient normaux et que les lésions rénales se rencontrent d sont ceux qui sont normalement observés dans cette souche.</p>

PC (n) = nième jour post-coitum PP (n) = nième jour après le depart PR (n) = énième jour de grossesse G = Generation

## RÉFÉRENCES

1. Atkinson J. Périndopril. Avis sur les médicaments cardiovasculaires 1992;10(4):446-471
2. Chrysant SG, Mc Donald RH, Wright JT, Barden PL, Weiss RJ. Périndopril comme monothérapie dans l'hypertension: une comparaison multicentrique de deux schémas posologiques. Clin Pharmacol Ther 1993; 53(4):479-484.
3. Degaute JP, Leeman M, Desche P. Acceptabilité à long terme de périndopril: essai européen multicentrique sur 856 patients. Am J Med 1992 ;(suppl 4B):84S-90S.
4. Denolle T, Renucci JF, Poggi L. 47 351 hypertendus traités par Coversyl en médecine générale pendant 1 an. Rev Prat Med Gen 1993; 7(212 suppl):5-34.
5. Desché P, Antony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptabilité du périndopril dans une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée. Résultats d'une étude ouverte à long terme chez 320 patients. Am J Cardiol 1993;71:61E-68E
6. Devissaguet JP, Ammouy N, Devissaguet M, Perret L. Pharmacocinétique de périndopril et de ses métabolites chez des volontaires sains. Fundam Clin Pharmacol 1990; 4:175-189.
7. Dratwa M, Sennesael J, Taillard F, Baguet F, Suc JM, Lins RL, Lameire N. À Long terme, la tolérance de périndopril chez les patients hypertendus présentant une altération de la fonction rénale. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18(suppl 7):S40-S44.
8. Harrap SB, Nicolaci JA, Doyle AE. Les effets persistants sur la pression artérielle et de l'hémodynamique rénale chronique de l'enzyme de conversion de l'inhibition avec le périndopril. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986;13:753-765
9. Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure J-P. L'efficacité et l'acceptabilité de périndopril en légère à modérée chronique, l'insuffisance cardiaque congestive. Am Heart J 1993;(3 part 2):798-806
10. Louis WJ, Conway EL, Krum H, Workman B, Drummer OH, Lam W, Phillips P, Howes LG, Jackson B. La comparaison de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de périndopril, cilazapril et de l'énalapril. Clin Exp Pharmacol Physiol 1992;19(suppl 19): 55-60
11. Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Périndopril après surveillance: une étude de 12 mois en 47 351 patients hypertendus. Br J Clin Pharmacol 1998;46:63-70
12. Todd PA, Fitton A. Périndopril - Un examen de ses propriétés pharmacologiques et de son utilisation thérapeutique dans les troubles cardiovasculaires. Médicaments 1991;42(1):90-114
13. PrCOVERSYL (périndopril erbumine comprimés 2, 4, 8 mg) Numéro de contrôle de soumission: 212086, Monographie de produit, Servier Canada Inc. Quebec. Date de révision 09 juillet 2019

**PARTIE III: INFORMATION POUR LES  
CONSUMMATEURS**

**Pr<sup>r</sup>Bio-PERINDOPRIL**

**Comprimés de Périndopril Erbumine, USP**

Lisez-le attentivement avant de commencer à prendre Bio-PERINDOPRIL et chaque fois que vous obtenez une recharge. Cette brochure est un résumé et ne vous dira pas tout sur Bio-PERINDOPRIL. Parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez s'il y a de nouvelles informations sur Bio-PERINDOPRIL.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Ce que le médicament est utilisé pour:**

Votre médecin peut prescrire Bio-PERINDOPRIL à:

- traiter une pression **artérielle légère à modérée**,
- traiter l'insuffisance **cardiaque légère** à modérée congestive ainsi que d'autres médicaments,
- **Réduire les risques cardiovasculaires** chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et/ou ceux qui ont souffert d'une crise cardiaque et qui ont une maladie coronarienne stable.

**Ce qu'il fait**

Bio-PÉRINDOPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ECA) inhibitor. Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicamenteux se termine dans '**-PRIL**'.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il est important de continuer à prendre Bio-PERINDOPRIL régulièrement même si vous vous sentez bien. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans l'avis de votre médecin.

**Quand il ne doit pas être utilisé:**

Ne prenez pas Bio-PERINDOPRIL si vous:

- Sont allergiques au périndopril erbumine ou à tout ingrédient non médicamenteux de la formulation.
- Avez eu une réaction allergique (œdème de

quincke), avec gonflement 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, à tout inhibiteur de l'ECA ou sans cause connue. Assurez-vous d'informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien que ce qui vous est arrivé.

- Prenez des médicaments contenant de la combinaison de sacubitril/valsartan, en raison de l'augmentation du risque de réaction allergique grave qui provoque un gonflement du visage ou de la gorge (œdème de quincke) lorsqu'il est pris avec Bio-PERINDOPRIL
- Sont déjà prendre pour abaisser la pression artérielle médicament qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous avez le diabète ou une maladie rénale?
- Ont été diagnostiqués avec un œdème de quincke héréditaire: un risque accru de contracter une réaction allergique qui est passé par les familles. Cela peut être déclenché par différents facteurs, tels que la chirurgie, la grippe, ou les procédures dentaires.
- Sont enceintes ou ont l'intention de devenir enceintes. La prise de Bio-PERINDOPRIL pendant la grossesse peut causer des blessures et même la mort à votre bébé.
- Sont l'allaitement maternel. Bio-PERINDOPRIL passe dans le lait maternel.
- Sont intolérants au lactose ou ont l'une des maladies héréditaires rares suivantes:
  - Intolérance au galactose
  - La carence en lactase de Lapp
  - Malabsorption du glucose-galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de Bio-PERINDOPRIL.

- Sont en dialyse ou tout autre type de filtration du sang. En fonction de la machine qui est utilisée, Bio-PÉRINDOPRIL peut ne pas convenir pour vous.
- Avoir des problèmes rénaux où l'approvisionnement en sang à vos reins est significativement réduit (sténose de l'artère rénale).

**Ce que l'ingrédient médicamenteux est:**

## IMPORTANT À LIRE

Périndopril erbumine

### **Ce que les ingrédients non médicinaux sont:**

Silice colloïdale hydrophobe, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Les comprimés de 4 et 8 mg contiennent également du lac d'aluminium de D&C jaune # 10, FD&C Bleu # 1, FD&C jaune # 6

### **Quelles formes posologiques il vient:**

Comprimés 2 mg, 4 mg (cassable) ou 8mg.

- Reçoivent des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Sont âgés de moins de 18 ans.
- Sont sur l'aphérese LDL (un traitement pour abaisser le cholestérol LDL dans le sang).
- Ont lupus érythémateux systémique (SLE).
- Avoir une affection cutanée connue sous le nom de sclérodémie ou «peau dure» (épaississement de la peau).
- Avoir des niveaux anormalement élevés d'une hormone appelée aldostérone dans le sang (aldostéronisme primaire).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avertissements et précautions graves-la grossesse Bio-PERINDOPRIL ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte en prenant Bio-PERINDOPRIL, arrêtez le médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

### **AVANT d'utiliser Bio-PERINDOPRIL parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous:**

- Sont allergiques à tout médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle.
- Ont récemment reçu ou prévoient d'obtenir des piqûres d'allergie pour des piqûres d'abeille ou de guêpe.
- Rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Avoir/eu une crise cardiaque ou un AVC.
- Prennent un médicament qui contient aliskirène, comme le Rasilez, utilisé pour abaisser la pression artérielle élevée. La combinaison avec Bio-PERINDOPRIL n'est pas recommandée.
- Prennent un bloqueur de récepteurs de l'angiotensine (ARB).
- Vous pouvez reconnaître un ARB parce que son ingrédient médicinal se termine par "-SARTAN".
- Diabète, foie ou maladie des reins.
- Sont en dialyse.
- Sont déshydratés ou souffrent de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration.
- Prennent un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium, ou un diurétique économe en potassium (un type spécifique de «pilule d'eau»).
- Sont sur un régime à faible teneur en sel.

Vous pouvez devenir sensible au soleil tout en prenant Bio-PERINDOPRIL. L'exposition au soleil devrait être minimisée jusqu'à ce que vous sachiez comment vous répondez.

Si vous allez avoir une chirurgie et sera donné un anesthésique, assurez-vous de dire à votre médecin ou votre dentiste que vous prenez Bio-PERINDOPRIL.

**Conduite et utilisation des machines:** Avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez à Bio-PERINDOPRIL. Les étourdissements, les étourdissements ou les évanouissements peuvent survenir surtout après la première dose et quand la dose est augmentée.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Dites à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines alternatives.

Les éléments suivants peuvent interagir avec Bio-PERINDOPRIL:

- Agents augmentant le potassium sérique, comme un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium, ou un diurétique économe en potassium (un type spécifique de «pilule d'eau»).
- Allopurinol utilisé pour traiter la goutte.
- Médicaments antidiabétiques, y compris

l'insuline, les gliptines et les médicaments oraux.

- Baclofène (un relaxant musculaire squelettique).
- Les médicaments pour abaisser la pression artérielle, y compris les diurétiques («pilules d'eau»), les produits contenant du aliskirène (p. ex. RASILEZ) ou les bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Estramustine (utilisé dans la thérapie du cancer).
- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure. Citons notamment l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Autres médicaments abaissant la pression artérielle, y compris les diurétiques («pilules d'eau»). Lorsqu'ils sont pris en combinaison avec le Bio-PERINDOPRIL, ils peuvent causer une pression artérielle excessivement basse.
- Vasodilatateurs y compris les nitrates (les produits qui font les vaisseaux sanguins deviennent plus larges).
- Digoxine, un médicament pour le coeur.
- Procaïnamide utilisé pour traiter les battements de coeur irréguliers.
- Sulfate de dextran, liquide intraveineux spécial utilisé pour neutraliser la pression artérielle qui menace la vie.
- Gentamicine, un antibiotique.
- Antidépresseurs tricycliques.
- Anesthésiques.
- Médicaments pour les troubles mentaux.
- Traitement des allergies d'abeille et de guêpe
- Sels d'or pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
- Triméthoprime (pour le traitement des infections).
- Tacrolimus (pour le traitement des troubles auto-immunes ou après la chirurgie de greffe).
- Inhibiteurs de endopeptidase neutre (NEP). La combinaison avec Bio-PERINDOPRIL n'est pas recommandée.
- Sirolimus, évérolimus, temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet

d'organes greffés.)

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Bio-PERINDOPRIL exactement comme prescrit.

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

Seule le comprimé 4 mg peut être cassé.

#### **Dose adulte habituelle:**

Le dosage doit être individualisé et ajusté pour les personnes âgées et les patients souffrant de maladies rénales.

#### **Pression artérielle élevée**

Pour les patients qui ne prennent pas de diurétiques (pilules d'eau)

Dose initiale habituelle: 4 mg une fois par jour.

Dose d'entretien habituelle: 4 mg à 8 mg une fois par jour.

Votre médecin suivra votre tension artérielle. Si vous avez une pression artérielle élevée dans les heures avant de prendre votre dose, un horaire de deux fois par jour peut être nécessaire.

Pour les patients qui prennent des diurétiques (pilules d'eau)

Votre médecin peut arrêter le diurétique pendant 2 à 3 jours alors que vous êtes donné les doses initiales de Bio-PERINDOPRIL. Le médecin décidera le meilleur dosage de Bio-PERINDOPRIL pour que vous preniez. Ils peuvent commencer avec 2 mg une fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose de départ devrait être de 2 mg une fois par jour. Si nécessaire, votre médecin peut augmenter la dose à 4 mg par jour, puis à 8 mg dans une ou deux doses divisées en fonction de votre fonction rénale.

#### **Insuffisance cardiaque**

Dose initiale habituelle: 2 mg une fois par jour.

Dans la plupart des cas, la dose peut être augmentée à 4 mg une fois par jour. Chez les personnes âgées, la dose habituelle est utilisée.

## IMPORTANT À LIRE

### Réduire les risques cardiovasculaires

Dose initiale habituelle: 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines.

Dose d'entretien habituelle: 8 mg une fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose initiale devrait être de 2 mg une fois par jour pour la première semaine, suivie de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine et de 8 mg une fois par jour par la suite si elle est tolérée comme la dose habituelle d'entretien. Le médecin doit effectuer des ajustements à intervalles d'au moins 2 à 4 semaines.

### Dose excessive:

Si vous pensez avoir pris trop de Bio-PERINDOPRIL, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service d'urgence de l'hôpital ou le Centre régional de contrôle des poisons, même s'il n'y a pas de symptômes.

### Dose manquée:

Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant la journée, continuez avec le suivant à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre:

- étourdissements
- somnolence, fatigue, faiblesse
- la toux (souvent décrite comme sèche et irritante, est généralement pire la nuit ou lorsqu'elle est couchée), l'infection respiratoire supérieure,
- éruption
- maux de tête, bourdonnements dans les oreilles
- douleurs abdominales, nausées, digestion perturbée, diarrhée, douleurs dorsales,
- perte de goût ou de goût métallique dans la bouche.

**Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, dites-le à**

**votre médecin, infirmière ou pharmacien.**

Bio-PERINDOPRIL peut causer des résultats anormaux de tests sanguins. Votre médecin décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre des médicaments et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Commune</b>	<b>Angine:</b> Douleurs thoraciques			√
	<b>Palpitations:</b> battements de coeur irréguliers	√		
	<b>Toux persistante</b>		√	
	<b>Augmentation du taux de potassium dans le sang:</b> battements de coeur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
	<b>Déséquilibre électrolytique:</b> faiblesse, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, battements de coeur irréguliers		√	
	<b>Basse pression artérielle:</b> des étourdissements, des évanouissements, des étourdissements. Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
	<b>Oedème:</b> gonflement des mains, des chevilles ou des	√		

**IMPORTANT À LIRE**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre des médicaments et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	pieds			
	<b>Dépression:</b> se sentir triste, pas intéressé par les activités habituelles, le changement de poids et les perturbations du sommeil	√		
<b>Rare</b>	<b>Réaction allergique:</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (angio-œdème)			√
	<b>Diminué Globules blancs:</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
	<b>Diminution des plaquettes:</b> Ecchymoses, saignements et faiblesse.		√	
	<b>Troubles du rein:</b> Changement de fréquence d'urines, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue.		√	
	<b>Troubles hépatiques:</b> Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales,		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre des médicaments et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	nausées, vomissements, perte d'appétit			
	<b>Infarctus du myocarde:</b> Crise cardiaque, douleurs thoraciques			√
	<b>L'accident vasculaire cérébral / Avc:</b> Discours de coulis, vision brouillée, tombant de visage			√
	Dysfonction érectile	√		
	Problèmes de circulation	√		
	Douleurs abdominales sévères avec ou sans nausées ou vomissements.		√	
	Irritation cutanée inhabituelle.	√		
	Troubles de l'humeur Troubles du sommeil	√ √		
	<b>La Pemphigoïde / Pemphigus:</b> ornementation de grappes de cloques sur la peau			√
<b>Rare</b>	<b>Aggravation du psoriasis</b>		√	
<b>Très rare</b>	<b>Inflammation du pancréas:</b> Douleurs abdominales qui dure et s'aggravent lorsque vous vous allongez, nausées et vomissements (pancréatite)			√

## IMPORTANT À LIRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre des médicaments et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	<b>SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique):</b> L'urine concentrée (couleur foncée), la sensation ou sont malades, ont des crampes musculaires, la confusion et les crises (convulsions) qui peuvent être dues à une sécrétion inappropriée de l'ADH (hormone anti-diurétique).			
Fréquence inconnue	<b>Phénomène de Raynaud :</b> Décoloration, engourdissement et douleur au niveau des doigts ou des orteils		√	

*Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de Bio-PERINDOPRIL, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE

#### Conservation:

Garder hors de portée et de la vue des enfants.

Conserver à température ambiante (15-30 °C). Protéger contre l'humidité.

Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur la bouteille.

### Signalisation des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire rapport en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Appeler sans frais à 1-866-234-2345.

*NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### PLUS D'INFORMATIONS

#### Si vous souhaitez plus d'informations sur Bio-PERINDOPRIL :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Pour trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui inclut ces informations sur les médicaments du patient, visitez le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/health-canada.html>); le site web du fabricant Biomed Pharma [www.biomed-pharma.ca](http://www.biomed-pharma.ca).

Ce dépliant a été préparé par :

Biomed Pharma  
1B-9450 boul. Langelier,  
Montréal, Québec  
H1P 3H8, Canada

Dernière révision : 07 juillet 2020