

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-PERINDOPRIL TABLETS**

Comprimés de périndopril erbumine

à 2 mg, à 4 mg et à 8 mg

Norme du fabricant

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

APOTEX Inc.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de Préparation:
Le 24 août 2021

N° de contrôle de la présentation : 254507

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	32
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE.....	43
RÉFÉRENCES.....	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	60

Pr APO-PERINDOPRIL TABLETS

Comprimés de périndopril erbumine

Norme du fabricant

à 2 mg, à 4 mg et à 8 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2 mg, à 4 mg et à 8 mg	Lactose anhydre, silice colloïdale hydrophobe anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. Les comprimés dosés à 4 mg et à 8 mg contiennent le mélange de pigments laque d'aluminium carmine indigo et oxyde de fer jaune comme colorant.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-PERINDOPRIL TABLETS (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 des diurétiques de type thiazidique.
 - L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.
 - L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine administré simultanément à des agents antihypertenseurs autres que l'amlopidine et les diurétiques de type thiazidique n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque congestive
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement en association avec les diurétiques, et lorsqu'approprié, un glycoside digitalique. Le traitement doit être débuté sous stricte surveillance médicale. L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine n'ont pas été démontrées chez les patients de catégorie IV selon la classification du *New York Heart Institute* (NYHA).
- Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable.
 - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable.

Il a été démontré que le périndopril erbumine réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à

modérée et de maladie coronarienne stable, ou chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et une maladie coronarienne stable, y compris les patients ayant subi une revascularisation antérieure, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques. Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie

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

CONTRE-INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL TABLETS (périndopril erbumine) est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la formulation. (Pour obtenir une liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.)
- Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème héréditaire/idiopathique ou d'angio-œdème lié à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Les femmes enceintes, celles qui planifient une grossesse ou les femmes en âge de procréer qui n'emploient pas une méthode contraceptive adéquate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**)
- Les femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).
- Les patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car APO-PERINDOPRIL TABLETS contient du lactose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance**).
- Les patients qui prennent du sacubitril/valsartan en raison du risque accru d'œdème de Quincke.
- Les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, incluant APO-PERINDOPRIL TABLETS, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) et Rénal**, ainsi que la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène**).
- Les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Généralités

Conduire un véhicule ou effectuer des tâches dangereuses

Le périndopril peut avoir un effet léger à modéré sur la capacité à conduire et à utiliser de la machinerie. Chez les patients souffrant d'étourdissements, de maux de tête, de fatigue, de lassitude ou de nausée, le temps de réaction peut être altéré. On recommande la prudence avec la prise d'APO-PERINDOPRIL TABLETS, surtout en début de traitement.

Angio-œdème cervico-facial

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

Des cas d'angio-œdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA, y compris APO-PERINDOPRIL TABLETS (périndopril). L'angio-œdème, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS et traiter le patient de façon adéquate, conformément aux soins médicaux reconnus, en assurant une surveillance étroite jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'angio-œdème peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies aériennes; il faut rapidement instaurer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000 et d'oxygène) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

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

Les patients peuvent faire de multiples épisodes d'angio-œdème séparés par de longs intervalles sans symptômes. L'angio-œdème peut s'accompagner ou non d'urticaire. On a observé que l'incidence

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

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

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

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p.ex. sitagliptine) ou un inhibiteur d'endopeptidase neutre seraient plus à risque de présenter un œdème de Quincke. On doit faire preuve de circonspection lorsqu'on entame un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou d'endopeptidase neutre ou vice versa (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Angio-œdème intestinal

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

Cardiovasculaire

Maladie coronarienne stable

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

Hypotension

L'administration d'APO-PERINDOPRIL TABLETS peut causer une hypotension symptomatique. Lors des études américaines contrôlées par placebo, le périndopril erbumine a été associé à une hypotension chez 0,3 % des patients souffrant d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,8 % de patients additionnels. Elle est plus probable après la première ou la deuxième dose, ou après l'augmentation de la dose, et chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou chez les patients avec une fonction rénale altérée. La déplétion volumique et/ou en sel doit être corrigée avant de débiter le traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive sévère, associée ou non à de l'insuffisance rénale, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer

une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, de l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez tous les patients à haut risque, il est recommandé d'initier le traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS à une dose de 2 mg.

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

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant le périndopril erbumine à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de périndopril n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique**).

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

Sténose aortique/Hypertrophie cardiomyopathique

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

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

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant APO-PERINDOPRIL TABLETS, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients puisque l'emploi d'un

tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

D'ordinaire, les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent pas aux antihypertenseurs agissant par l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA). L'emploi d'APO-PERINDOPRIL TABLETS n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Hématologique

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

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

Hépatique

Insuffisance hépatique

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

Immunitaire

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

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

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Il a été signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital des patients lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lors de la réintroduction par inadvertance du médicament.

Réactions nitritoïdes – Or

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

Considérations périopératoires

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

Rénal

Insuffisance rénale

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

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

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

Patients hypertendus et souffrant d'insuffisance cardiaque congestive

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

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

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

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale

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

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

Protéinurie

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

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

Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium

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

traitement pour cause d'hyperkaliémie.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant des sels de potassium ou de tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (p. ex., l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprim et les doses fixes en association avec le sulfaméthoxazole, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine). Ces agents doivent être utilisés avec prudence avec APO-PERINDOPRIL TABLETS sinon évités (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut provoquer une augmentation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Chez certains patients, une hyponatrémie peut accompagner l'hyperkaliémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire**). Si l'utilisation concomitante des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium et de l'urée sérique est recommandé.

Hypertension rénovasculaire

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

Respiratoire

Toux

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

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

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

Sensibilité/résistance

Les patients qui présentent des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du

glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre de périndopril car il contient du lactose.

Peau

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes

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

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

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

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

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une stricte surveillance pour déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possible. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la pression artérielle et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguino-transfusion ou une dialyse pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser la fonction rénale insuffisante. Cependant, le peu d'expérience disponible sur ces procédures n'a pas révélé d'avantages cliniques significatifs.

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

Données chez les animaux

Voir **Partie II - Renseignements scientifiques – TOXICOLOGIE, Études de tératogénicité**.

Femmes qui allaitent

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

Pédiatrie

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

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

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

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

Patients diabétiques

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

Patients avec une insuffisance hépatique

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

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

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

Surveillance et essais de laboratoire

Suivi hématologique

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

Suivi de la fonction rénale

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

Surveillance des électrolytes

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

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

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

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

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

et pour l'approximation des taux.

- **Hypertension**

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

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

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

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

	Effets indésirables non attribués au traitement		Effets indésirables éventuellement ou probablement reliés au traitement	
	Périndopril n = 630	Placebo n = 223	Périndopril n = 630	Placebo n = 223
Maux de tête	26,0	29,6	9,4	10,8
Toux	13,0	4,5	6,2	1,8
Asthénie	8,7	9,9	5,4	4,0
Étourdissements	8,6	8,5	4,9	5,8
Infection des voies respiratoires supérieures	7,9	8,5	0,0	0,9
Diarrhée	4,6	4,0	1,8	0,5
Œdème	4,3	4,9	0,6	0,9
Troubles du sommeil	2,5	2,7	1,6	0,9
Système nerveux	1,4	1,4	1,1	0,9
Dépression	1,9	1,4	1,1	0,5
Protéinurie	1,8	0,5	1,1	0,5
Éruption cutanée	2,5	4,9	1,0	1,8

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

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

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

Arrêt du traitement

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

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

- **Insuffisance cardiaque congestive**

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

Tableau 2 : Effets indésirables reliés au médicament, rapportés chez ≥ 1 % des patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive (%)		
	Périndopril = 167	Placebo n = 170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Troubles cutanés	4,2	2,4
Douleurs abdominales (voies digestives supérieures) /gastralgie	4,2	2,9
Nausées/vomissements	3,6	1,2
Maux de tête	3,0	2,4
Palpitations	2,4	1,8
Crampes musculaires	2,4	0,0
Toux	1,8	0,6
Douleurs thoraciques – cardiaques	1,8	0,0
Dyspnée	1,8	2,4
Diarrhée	1,8	1,8
Modification de l’humeur et troubles du sommeil	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Transpiration	1,2	0,6
Dysfonctionnement érectile	1,2	0,6

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

L’innocuité du périndopril a été évaluée dans le cadre de l’étude EUROPA. Il s’agissait d’une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant inclus 12 218 patients atteints de maladie coronarienne stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à une crise cardiaque. Le taux global d’arrêt du traitement était d’environ 22,8 % (1 391 / 6 110 patients) et de 20,7 % (1 266 / 6 108 patients) dans les groupes périndopril et placebo, respectivement.

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

Événements indésirables graves survenus durant l’étude EUROPA

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

Durant la période de randomisation de l’étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été rapportés. Peu de patients ont signalé des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients traités par le périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Dans le groupe périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, l’angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Plus de patients recevant le périndopril (6,0 %, n = 366) que le placebo (2,1 %, n = 129) ont abandonné leur traitement en raison d’une toux, d’une hypotension ou d’autres intolérances au périndopril. En revanche, la cardioversion auriculaire a été observée nettement plus souvent dans le groupe traité avec le périndopril (0,5 %, n = 42) que dans le groupe témoin (0,3 %, n = 17).

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

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

<i>Troubles du système sanguin et lymphatique :</i>	Anémie hémolytique, leucopénie dont la neutropénie, thrombocytopénie, ecchymose, hématome.
<i>Troubles cardiaques :</i>	Arythmie, extrasystole ventriculaire, trouble de la conduction, souffle cardiaque, palpitations, bradycardie, infarctus du myocarde.
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Douleurs auriculaires, acouphène.
<i>Troubles oculaires :</i>	Vision anormale, larmolement, conjonctivite.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Constipation, sécheresse buccale, dysgueusie, flatulences, hématomèse, hémorragie gastro-intestinale, stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Douleurs thoraciques, pyrexie, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif, sensation de froid et de chaud, frissons.
<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, teigne, gastro-entérite, vaginite.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Anorexie, augmentation de l'appétit, goutte.
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :</i>	Douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, myalgie, myasthénie, sciatalgie, hypertension/crampes musculaires, douleurs lombaires.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Hyperkinésie, amnésie, accident vasculaire cérébral (0,2 %), troubles cognitifs, troubles de la mémoire, trouble de la perception, somnolence, problèmes d'élocution, syncope, tremblements, migraine, vertige.
<i>Troubles psychiatriques :</i>	Rêves anormaux, agitation, confusion, dépression, modification de l'humeur, nervosité, illusions, trouble du

	sommeil, troubles de la libido, anxiété, trouble psychosexuel.
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Hématurie, lithiase rénale, nycturie, oligurie, polyurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, rétention liquidienne, insuffisance rénale, douleur du flanc.
<i>Troubles du système reproducteur et mammaires:</i>	Troubles menstruels, œdème scrotal, dysfonctionnement érectile.
<i>Troubles respiratoires/thoraciques et médiastinaux :</i>	Asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, maux de gorge, rhinorrhée, épistaxis, écoulement post-nasal, enrrouement, éternuements.
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés :</i>	Alopécie, érythème, sécheresse cutanée, troubles cutanés, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Steven-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble des muqueuses.
<i>Troubles vasculaires :</i>	Hypotension, hypotension orthostatique, refroidissement des extrémités, claudication intermittente, vasodilatation, bouffées de chaleur, maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique, jambes enflées).

Événements indésirables possibles signalés avec les inhibiteurs de l'ECA

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

Modification du goût (dysgueusie)

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

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Électrolytes sériques

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

Azote uréique du sang et créatinine sérique

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

Hématologie

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

Fonction hépatique

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

Autre

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Agranulocytose ou pancytopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit héréditaire en G6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie.

Troubles cardiaques :

Angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, possiblement secondaires à une hypotension excessive, palpitations, tachycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Acouphène.

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

Les données recueillies après la commercialisation indiquent que, pour tous les inhibiteurs de l'ECA, l'exposition *in utero* pourrait être associée à une hypotension et à une diminution de la perfusion rénale fœtale. Les inhibiteurs de l'ECA ont également été associés à la mort fœtale *in utero*. Aucun inhibiteur de l'ECA ne doit être utilisé pendant la grossesse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

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

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
		concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémiant oraux) peut accentuer l'effet hypoglycémiant et est associée à un risque d'hypoglycémie.	d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertenseur	Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.
Traitement diurétique concomitant	E	Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été initié récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une baisse excessive de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA.	Le risque d'un effet hypotenseur après la première dose d'APO-PERINDOPRIL TABLETS peut être minimisé soit en interrompant la prise du diurétique soit en augmentant le volume ou la prise de sel avant l'introduction du traitement par doses faibles et progressives d'APO-PERINDOPRIL TABLETS. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale d'APO-PERINDOPRIL TABLETS peut être diminuée et le patient doit être placé sous observation stricte pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la pression artérielle. Le taux et l'étendue de l'absorption et de l'élimination du périndopril ne sont pas affectés par la prise concomitante de diurétiques. La biodisponibilité du périndoprilate a été réduite par les diurétiques avec une diminution de l'inhibition de l'ECA plasmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).
Digoxine	E	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était coadministrée avec le périndopril erbumine mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du périndopril/périndoprilate n'est toutefois pas exclu.	
Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la DDP-IV seraient plus à risque de présenter un œdème de Quincke.	On doit faire preuve de circonspection lors de l'initiation d'un traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou vice versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)).
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que	Utilisez avec précaution lorsqu'APO-PERINDOPRIL TABLETS est administré conjointement avec
		l'œdème angioneurotique (angioœdème).	l'estramustine.

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Traitements par circulation extracorporelle		Les traitements par circulation extracorporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir CONTRE-INDICATIONS).	Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.
Gentamicine		Les données recueillies chez l'animal indiquent la possibilité d'une interaction entre le péridopril et la gentamicine. Cependant, cette interaction n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'humain.	Il faut envisager avec prudence l'administration d'APO-PERINDOPRIL TABLETS ces deux médicaments en concomitance.
Sels d'or	EC	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA (dont le péridopril) de façon concomitante.	Utilisez avec précaution lorsque le péridopril est administré conjointement avec des sels d'or.
Lithium	E	Une augmentation des taux de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA.	La coadministration de ces médicaments doit se faire avec prudence et un contrôle fréquent des taux de lithium sérique est recommandé. Si un diurétique est aussi utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être encore plus élevé.
Inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la m-TOR seraient plus à risque de présenter un œdème de Quincke.	On doit faire preuve de circonspection lors de l'initiation d'un traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la m-TOR ou vice versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique		L'administration d'un AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS exercent	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est détériorée, comme les patients âgés ou déshydratés.
(≥ 3 g/jour)		également un effet sur l'élévation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur d'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour leur association avec l'œdème de Quincke. Ce risque peut être accru lors de l'emploi concomitant avec un inhibiteur d'endopeptidase neutre.	On doit faire preuve de circonspection lors de l'initiation d'un traitement par APO- PERINDOPRIL TABLETS chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur d'endopeptidase neutre ou vice versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème cervico-facial)
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.	On doit faire preuve de prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL TABLETS est administré en concomitance avec les sympathomimétiques.
Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiants		L'emploi concomitant de certains anesthésiants, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	On doit faire preuve de prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL TABLETS est administré en concomitance avec ces médicaments.

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

Effets au médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

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

Dose recommandée et adaptation posologique

- **Hypertension**

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

Monothérapie

La dose initiale recommandée d'APO-PERINDOPRIL TABLETS, chez les patients non traités par diurétiques, est de 4 mg une fois par jour. Il convient d'adapter la posologie selon la réponse tensionnelle, en respectant habituellement des intervalles d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 4 à 8 mg par jour, administrée en une seule prise par jour. Aucune baisse supplémentaire de la pression artérielle n'a été observée après l'administration de doses supérieures à 8 mg par jour.

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

Traitement diurétique concomitant

Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après la prise de la dose initiale d'APO-PERINDOPRIL TABLETS et est plus probable chez les patients déjà traités par diurétique. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2 ou 3 jours avant l'instauration du traitement par APO-PERINDOPRIL TABLETS afin de réduire le risque d'hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Si le traitement diurétique ne peut être interrompu, une dose initiale de 2 mg d'APO-PERINDOPRIL TABLETS devra être utilisée, accompagnée d'une étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée. La posologie d'APO-PERINDOPRIL TABLETS doit ensuite être ajustée jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, le traitement devra être instauré à une dose de 2 mg administrée le matin. Si nécessaire, après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 4 mg par jour, puis à 8 mg, administrée en une ou deux prises, selon la fonction rénale du patient.

- **Insuffisance cardiaque congestive**

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

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

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

Personnes âgées

Aucune recommandation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

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

Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronarienne stable ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronarienne stable, APO-PERINDOPRIL TABLETS (périndopril erbumine) doit être administré, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez ces patients, APO-PERINDOPRIL TABLETS doit être administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Personnes âgées

Chez les patients âgés (> 70 ans), les comprimés APO-PERINDOPRIL TABLETS doivent être administrés à une dose de 2 mg une fois par jour la première semaine, puis à une dose de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine et ensuite à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour selon la tolérance.

Insuffisance rénale

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

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
≥ 60 mL/min (clairance normale)	4 mg par jour; la dose quotidienne ne doit pas dépasser 8 mg
Entre 30 et 60 mL/min	2 mg par jour
Entre 15 et 30 mL/min	2 mg un jour sur deux
Patients sous hémodialyse (< 15 mL/min)	2 mg le jour de la dialyse (à prendre après la dialyse)

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

Omission d'une dose

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

Administration

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

SURDOSAGE

Les données sur le surdosage de périndopril erbumine chez les humains sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qu'il serait recommandé de traiter par une expansion volumique par administration intraveineuse de chlorure de

sodium.

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

APO-PERINDOPRIL TABLETS peut être éliminé par hémodialyse, avec une clairance d'environ 52 mL/min pour le périndopril et 67 mL/min pour le périndoprilate, son métabolite actif (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations et affections particulières, Insuffisance hépatique**).

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le périndopril erbumine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto, utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée. Après administration orale, le périndopril erbumine est rapidement hydrolysé en périndoprilate, son principal métabolite actif.

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

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

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

Pharmacodynamique

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de périndopril erbumine entraîne une diminution de la pression artérielle à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de pression artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75-100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de pression artérielle entre une et deux

prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5 à 1,0 mmHg. L'interruption brusque du traitement par le périmdopril erbumine n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle. Lors d'études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la pression artérielle s'accompagnait d'une réduction de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration simultanée de périmdopril erbumine avec un diurétique de type thiazidique entraîne des effets antihypertenseurs synergiques.

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

Tableau 4a - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du périmdopril et du périmdoprilate après administration orale répétée de trois doses du sel du périmdopril erbumine chez des volontaires sains masculins (C_{max} - T_{1/2} - ASC)

		C_{max} (ng/mL)	T_{1/2} (h)	ASC (ng.h/mL)
2 mg de périmdopril erbumine	Périmdopril	20 +/- 4,9	0,41 +/- 0,07	23 +/- 3,9
	Périmdoprilate	4,9 +/- 1,2	ND	72 +/- 15
4 mg de périmdopril erbumine	Périmdopril	36 +/- 11	0,47 +/- 0,13	47 +/- 8,0
	Périmdoprilate	11,0 +/- 3,4	ND	122 +/- 27
8 mg de périmdopril erbumine	Périmdopril	83 +/- 27	0,41 +/- 0,06	94 +/- 16
	Périmdoprilate	22 +/- 6,5	ND	212 +/- 38

ND: non déterminé

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

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

Les deux voies de formation du périndoprilate qui ont été identifiées et quantifiées sont l'hydrolyse présystémique (effet de premier passage) et systémique du périndopril. Le périndopril est en effet sensible à l'effet de premier passage présystémique qui représente 63 % du processus de formation du périndoprilate. Les 37 % restants sont attribuables à l'hydrolyse systémique du périndopril en périndoprilate.

Excrétion

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

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

Populations et affections particulières

Pédiatrie

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

Gériatrie

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

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

Sexe

L'efficacité du périndopril erbumine n'est pas influencée par le sexe.

Race

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du périndoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Avec une clairance de la créatinine à 30-80 mL/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de la créatinine chute en dessous de 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. La posologie d'APO-PERINDOPRIL TABLETS doit donc être

ajustée chez les patients ayant une clairance à la créatinine sous 30 mL/min.

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

Insuffisance cardiaque

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

Polymorphisme génétique

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (15 °C -30 °C). Garder dans des contenants hermétiques, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

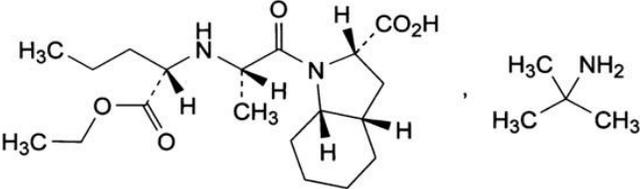
Aucune exigence particulière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés		
	Teneur	2 mg	4 mg
Description	Comprimé non pelliculé rond, biconvexe, de couleur blanc à blanc cassé, portant l'inscription gravée « PL » d'un côté et « 2 » de l'autre.	Comprimé non pelliculé, sécable, de couleur vert pâle, marbré, de forme oblongue, portant l'inscription gravée « PL » d'un côté et « 4 » de l'autre ainsi qu'une rainure sur chaque côté.	Comprimé non pelliculé rond, biconvexe, sécable, de couleur vert pâle, marbré portant l'inscription gravée « PL » d'un côté et « 8 » de l'autre.
Composition	Lactose anhydre, silice colloïdale hydrophobe, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. Les comprimés dosés à 4 mg et à 8 mg contiennent le mélange de pigments laque d'aluminium carmine indigo et oxyde de fer jaune comme colorant.		
Conditionnement	Offert en plaquettes alvéolées de 30 (3X10) comprimés et en flacons de PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.		

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique	
Dénomination commune :	Périndopril erbumine (USAN) Périndopril tert-Butylamine (Ph. Eur.)
Dénomination chimique :	2-Méthylpropan-2-amine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro- 1H-indole-2-carboxylate ou tert-butylamine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl] octahydro-1H-indole-2-carboxylate
Formule moléculaire :	C ₂₃ H ₄₃ N ₃ O ₅
Masse moléculaire :	441,6 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, légèrement hygroscopique. Facilement soluble dans l'eau et l'éthanol (96%) et modérément soluble dans le chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 28 volontaires, adultes, de sexe masculin, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés APO-PERINDOPRIL TABLETS à 8 mg [(Apotex Inc. (Canada)] à celle des comprimés Coversyl^{MD} (périndopril erbumine) à 8 mg (Servier Canada Inc.). Un résumé des données de biodisponibilité pour les 27 volontaires qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE POUR LE PÉRINDOPRIL

Périndopril erbumine (1 x 8mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (h.ng/mL)	207,1 213,4 (25,6)	211,8 221,7 (33,8)	97,8	91,6-104,3
ASC _I (h.ng/mL)	208,3 214,7 (25,6)	213,0 223,0 (33,8)	97,8	91,7 - 104,3
C _{max} (ng/mL)	182,2 186,6 (23,2)	194,4 205,0 (34,0)	93,8	86,4-101,7
T _{max} § (h)	0,50 (0,33-0,50)	0,50 (0,33-0,50)		
T _{1/2} § (h)	0,9 (18,8)	0,9 (23,1)		

* Comprimés APO-PERINDOPRIL TABLETS (périndopril erbumine) à 8 mg, par Apotex Inc.

† Comprimés COVERSYL^{MD} (périndopril erbumine) à 8 mg de Servier Canada Inc., achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Le périndopril a d'abord été approuvé en France en 1988, puis dans 106 autres pays, dont les états membres de l'Union Européenne, les États-Unis et le Japon. L'efficacité et l'innocuité du périndopril sont également établies dans un vaste éventail de populations particulières.

Hypertension

Données démographiques et modalités des essais

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

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

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen [plage]	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
Protocole PB	Étude randomisée, menée en double	Placebo ou	293 (Efficacité :		57,3/42,7

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

1 f.p.j. Une fois par jour
2 f.p.j. Deux fois par jour

Résultats relatifs à l'efficacité

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

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

Mesures de la PA au moment du <u>creux</u>				Mesures de la PA au moment du <u>pic</u>				Ratio creux/pic
Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Variation au moment du creux / variation au moment du pic
mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	%
Étude PB								
PA systolique								

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

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

Données démographiques et modalités des essais

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

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

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets (à répartition aléatoire)	Âge moyen [plage] en années	Sexe (H/F)
Études évaluant l'efficacité					

NP00032	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude : diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 3 mois	Périndopril : 61 Placebo : 64	59,5 ± 0,8 [37-75]	75,2/24,8
NP05251	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude: diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 6 mois	Périndopril : 106 Placebo : 106	57,2 ± 10,2 [18-77]	80,2/19,8

Résultats relatifs à l'efficacité

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

Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients ayant répondu au traitement selon une évaluation globale de l'efficacité. La réponse a été définie selon les paramètres combinés suivants : amélioration du score global de gravité de l'insuffisance cardiaque (IC) entre la visite 0 (jour 1) et la visite 3 (jour 90), augmentation de la durée de l'épreuve d'effort ≥ 10 % entre les visites 0 et 3, stabilité ou diminution de la dose de diurétique et/ou de digitalique, absence d'administration parentérale de diurétiques ou de dérivés nitrés, absence d'arrêt prématuré de l'étude pour un ou plusieurs des motifs suivants : décès, effet indésirable, inobservance du traitement à l'étude, patient perdu de vue. Les patients chez qui un ou plusieurs de ces paramètres n'ont pu être évalués ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Les critères secondaires d'efficacité étaient le changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA entre les visites 0 et 3, le score global de gravité de l'IC, la durée de l'épreuve d'effort et le ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire.

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

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

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

l'épreuve d'effort et associée à un profil d'innocuité clinique et biologique favorable.

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

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

IC: Insuffisance Cardiaque p/r : par rapport

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

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

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

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

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

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

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

Données démographiques et modalités des essais

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

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

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

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

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

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

Résultats d'efficacité

L'étude EUROPA a démontré que le périndopril réduisait significativement le risque relatif pour le critère principal d'efficacité composite (ARR= -1,9 %, Tableau 10). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du périndopril sur le critère principal, avéré après environ un an de traitement, est devenu statistiquement significatif après trois ans de traitement (Figure 1). La réduction des pressions artérielles systolique et diastolique était supérieure de $4,9 \pm 16,3$ mmHg et $2,4 \pm 8,7$ mmHg dans le groupe traité avec le périndopril par rapport au groupe recevant le placebo durant toute l'étude (Figure 2).

Tableau 10 – Critère principal et réduction du risque relatif

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

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

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

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

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

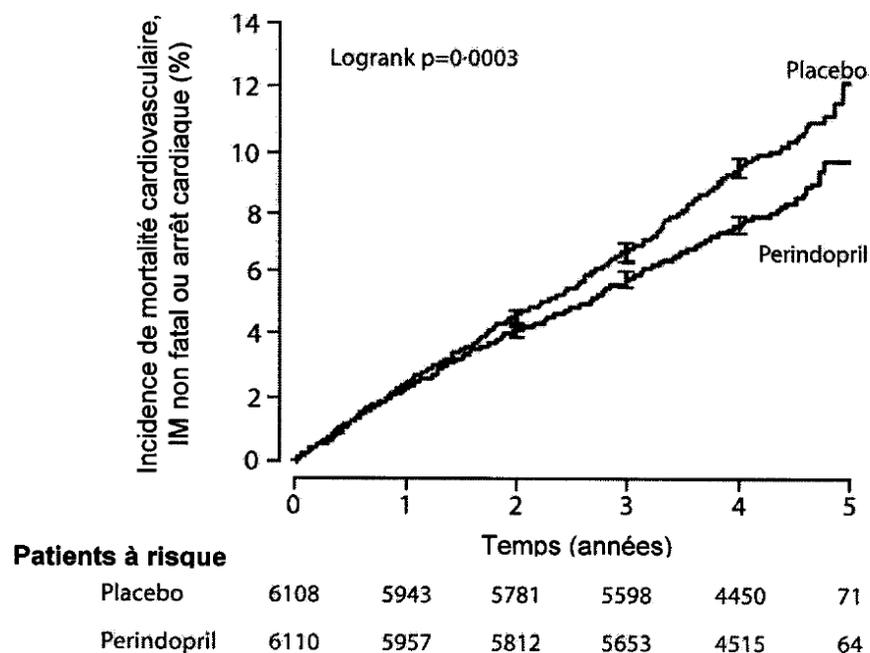


Figure 2 – Pression artérielle systolique et diastolique pour les groupes périndopril et placebo (période de traitement en double aveugle)

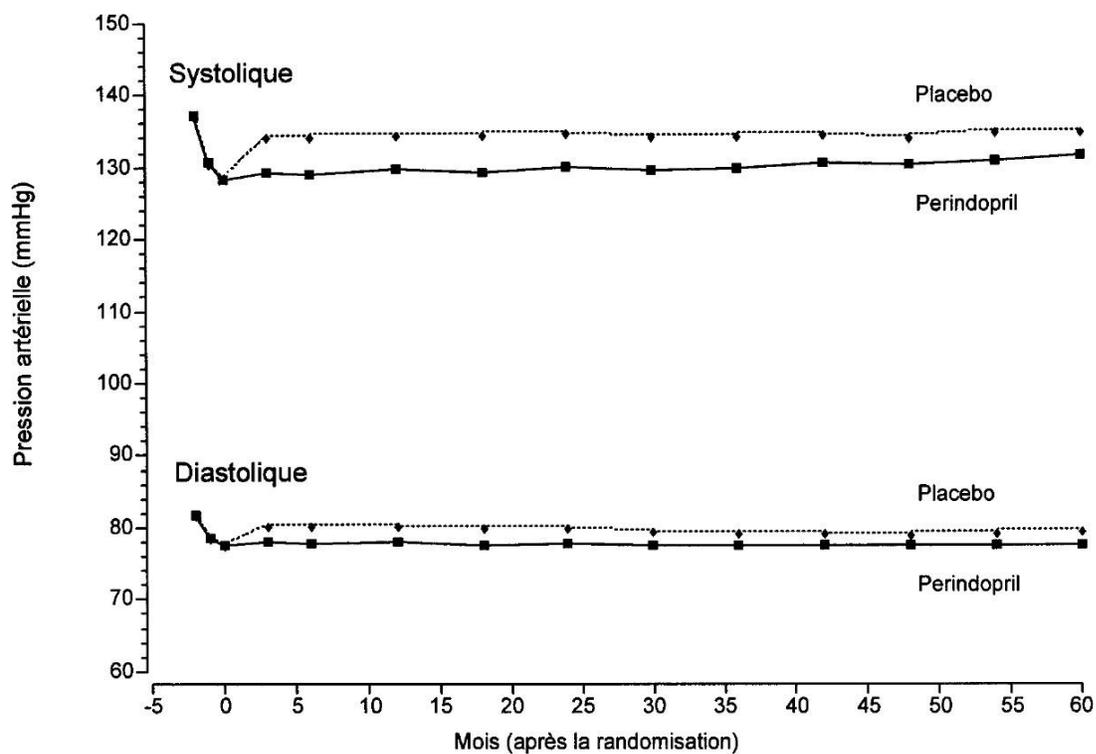
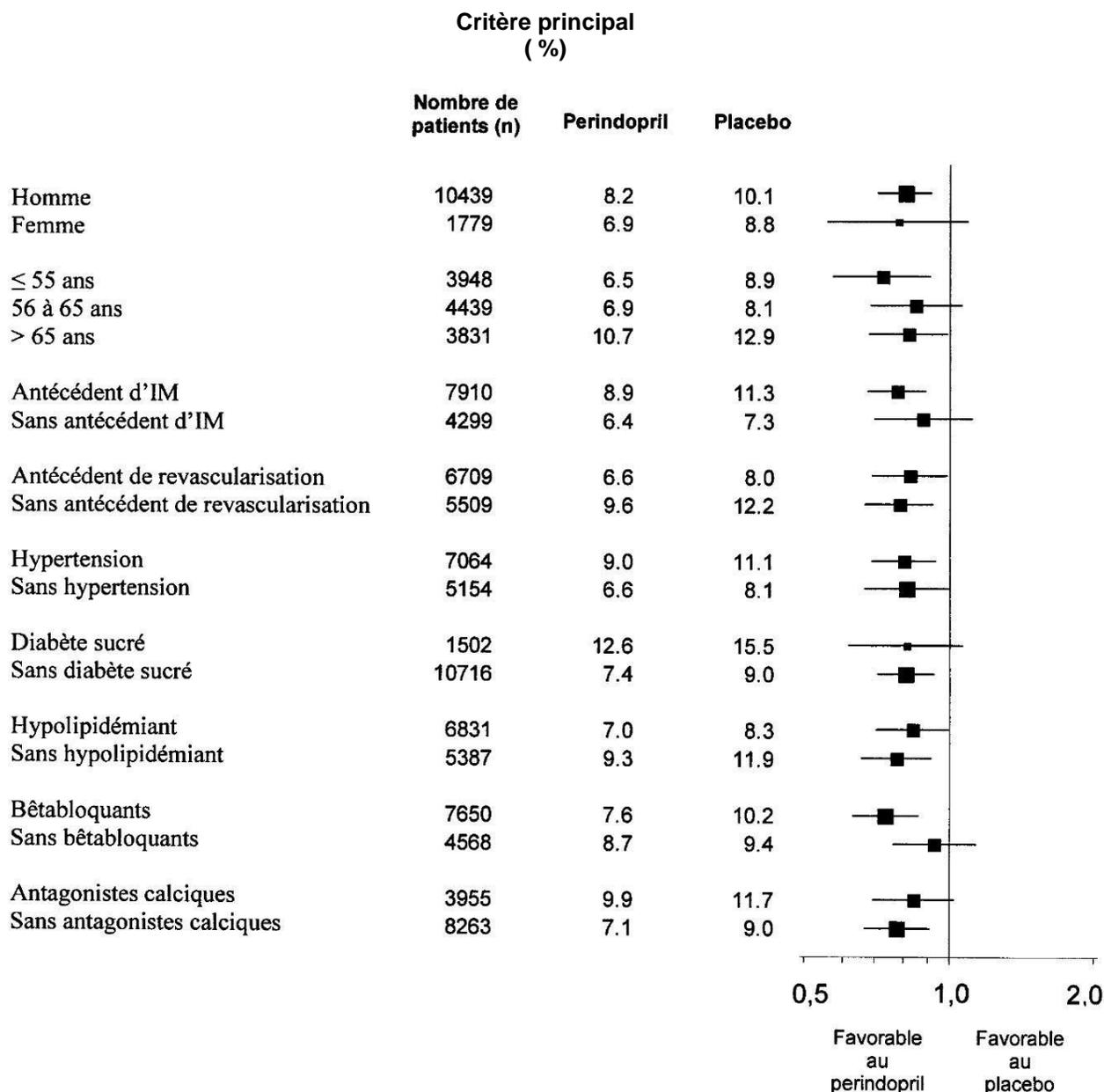


Figure 3 - Effet du traitement par le périndopril dans les sous-groupes prédéfinis



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

Études in vitro

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

Études *in vivo*

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

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

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	IV	M	704 (693-715)
		F	679 (667-690)
Souris	PO	M	> 2500
		F	> 2500
Rat	IV	M	323 (315-331)
		F	423 (407-440)
Rat	PO	M	> 3000
		F	> 3000
Chien	PO	M	> 1600
		F	> 1600

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

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

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

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

Études de toxicité chronique

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (OFA)	3 mois	10 M + 10 F	PO	0, 1, 5, 30	<p>1 mg/kg : dose non toxique</p> <p>5 mg/kg : effets sur la croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -16 % et -4 % chez les mâles et les femelles respectivement [Mâles : diminution significative à partir de S9; femelles : pas de différence statistique]) et l'urémie (+53 % et +5 % chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin).</p> <p>30 mg/kg : effets sur les paramètres des globules rouges (-12 % et -9 % chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin) et effets clairs sur la mortalité (2 morts (1M, 1F) dans le groupe traité; aucun mort dans le groupe témoin); croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -25 % et -10 % chez les mâles et les femelles respectivement [mâles : diminution significative à partir de S3; femelles : pas de différence statistique]); ingestion de nourriture (-5 % et -8 % comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement); urémie (+244 % et +104 % comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement) et créatininémie (comparativement au groupe témoin, les augmentations varient entre +7,2 % et +42 % chez les mâles et entre +4 % et +42 % chez les femelles). Des cas de néphrite tubulaire ont été observés chez 4 animaux sur 20.</p>

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

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

S = Semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>Créatininémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -0,8 % 1 mg/kg/jour : -1,4 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +17 % 3 mg/kg/jour : -1,4 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +27 % 12 mg/kg/jour : +1,1 %</p> <p>Sodium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -2,9 % 1 mg/kg/jour : -1,7 %</p> <p>3 mg/kg/jour : -3,9 % 3 mg/kg/jour : -1,2 %</p> <p>12 mg/kg/jour : -2,9 % 12 mg/kg/jour : +1,0 %</p> <p>Potassium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +2,9 % 1 mg/kg/jour : +1,8 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +13,1 % 3 mg/kg/jour : +1,5 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +20 % 12 mg/kg/jour : +2,4 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de créatinine, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +14 % 1 mg/kg/jour : +1,3 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +9,1 % 3 mg/kg/jour : +19 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +9,1 % 12 mg/kg/jour : +6,3 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de sodium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +32 % 1 mg/kg/jour : +6,5 %</p> <p>3 mg/kg/jour : -15 % 3 mg/kg/jour : +0,8 %</p> <p>12 mg/kg/jour : -33 % 12 mg/kg/jour : -15 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de potassium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +48 % 1 mg/kg/jour : +43 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +30 % 3 mg/kg/jour : +44 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +18 % 12 mg/kg/jour : +15 %</p>

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information																														
					<p>Augmentation de l'incidence de néphrite interstitielle et néphrite tubulaire. Néphrite interstitielle :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/16</td> <td>10/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Néphrite tubulaire :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/16</td> <td>5/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Augmentation de la masse des reins, particulièrement aux doses élevées (mâles : augmentation dans les groupes traités, comparativement au groupe témoin, de +6 %, +16 % et +15 % respectivement, statistiquement significatif dans les groupes avec les deux plus fortes doses; femelles : augmentation de +6 %, +4 % et +9 % respectivement dans les 3 groupes traités, statistiquement significatif dans le groupe à 12 mg/kg/jour).</p> <p>Tous ces troubles de la fonction rénale ont été réversibles.</p> <p>Anémie et lymphocytose réversible chez les mâles aux doses moyennes et élevées.</p> <p>Numération des globules rouges (NGR) :</p> <p>Mâles : 3 mg/kg/jour : diminution de -2 % à -7 % (statistiquement significatif à la S14); 12 mg/kg/jour : diminution statistiquement significative de -9 % à -11 % comparativement au groupe témoin. Femelles : baisse (-5 %) de la NGR seulement à la S26 à la plus forte dose.</p> <p>Lymphocytes :</p> <p>Mâles : 3 mg et 12 mg/kg/jour : augmentation statistiquement significative de +15 % comparativement au groupe témoin. Femelles : numération des lymphocytes comparable dans tous les groupes.</p>		Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	3/16	10/15	Femelles	0	0	0	0		Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	0	1/16	5/15	Femelles	0	0	0	0
	Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																															
Mâles	0	0	3/16	10/15																															
Femelles	0	0	0	0																															
	Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																															
Mâles	0	0	1/16	5/15																															
Femelles	0	0	0	0																															

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information																							
					<p>Augmentation, dose dépendante, de la glycémie (tout au long de la période de traitement, pour les mâles : +19 % et +23 % et pour les femelles : +5,6 % et +3,6 % dans les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin) et du cholestérol (femelles : les groupes sont demeurés comparables tout au long de l'étude; mâles : le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour sont demeurés comparables tout au long de l'étude; pour les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, les augmentations du cholestérol sanguin total ont été de + 15 % et + 19 % comparativement au groupe témoin).</p> <p>Hypoprotéïnémie modérée (mâles : la plus forte baisse a été observée à la S14, soit -3 %, -7 % et -6 % comparativement au groupe témoin pour les 3 groupes traités respectivement; femelles : effet maximal (-3 %) observé dans le groupe à 3 mg/kg/jour aux S14 et S26).</p> <p>Réduction de la masse cardiaque comparativement aux groupes témoin :</p> <table> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : -12 %</td> <td>1 mg/kg/jour : -8 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : -23 %</td> <td>3 mg/kg/jour : -9 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : -10 %</td> <td>12 mg/kg/jour : -10 %</td> </tr> </table> <p>Toutes ces valeurs sont statistiquement plus basses que celles du groupe témoin. Effet réversible après l'arrêt du traitement pour tous les groupes traités.</p> <p>Emphysème bulleux plus fréquents dans les poumons des animaux traités :</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>2/15</td> <td>13/16</td> <td>13/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>4/15</td> <td>9/15</td> <td>11/15</td> <td>13/15</td> </tr> </tbody> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : -12 %	1 mg/kg/jour : -8 %	3 mg/kg/jour : -23 %	3 mg/kg/jour : -9 %	12 mg/kg/jour : -10 %	12 mg/kg/jour : -10 %		Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	2/15	13/16	13/15	Femelles	4/15	9/15	11/15	13/15
Mâles :	Femelles :																											
1 mg/kg/jour : -12 %	1 mg/kg/jour : -8 %																											
3 mg/kg/jour : -23 %	3 mg/kg/jour : -9 %																											
12 mg/kg/jour : -10 %	12 mg/kg/jour : -10 %																											
	Témoin	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																								
Mâles	0	2/15	13/16	13/15																								
Femelles	4/15	9/15	11/15	13/15																								

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Fischer 344)	18 mois	20 M + 20 F	PO	0; 0,75; 2; 7,5	<p>Pour toutes les doses : retard de croissance (mâles : diminution du gain de poids comparativement au groupe témoin tout au long de l'étude variant de -9 à -16 % dans le groupe à 0,75 mg/kg/jour et de -7 % à -11 % dans les 2 groupes à doses plus élevées; femelles : -4 % à -6 % comparativement au groupe témoin à partir de la deuxième semaine de traitement, avec un maximum de -11 %, -10 % et -7 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement) avec une réduction transitoire de l'ingestion de nourriture (n'excédant pas -16 % chez les mâles et -19 % chez les femelles).</p> <p>Augmentation de l'urémie, en fonction de la dose (mâles : durant la première série de prélèvements sanguins (12^e semaine), augmentations de +12 %, +36 % et +87 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +136 %, +225 % et +254 % respectivement; femelles : durant la première série de prélèvements sanguins, -8 %, +16 % et +37 % dans les 3 groupes traités respectivement; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +41 % et +76 % dans les 2 groupes à plus faibles doses et +125 % à la S53 pour le groupe à dose plus élevée) et de la créatinine (mâles : à la fin de l'étude, la valeur atteignait +21 %, +37 % et +37 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; femelles : en raison d'un grand nombre de données manquantes, aucune hétérogénéité statistique n'a été rapportée entre les groupes) et élimination urinaire de sodium (mâles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +73 % à +129 %, de +34 % à +82 %, et de +47 % à +49 % dans les 3 groupes traités respectivement; femelles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +57 % à +142 %, de +57 % à +132 % et de +38 % à +86 % dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>L'étude histologique a confirmé la présence de lésions rénales avec des signes de néphropathie chronique aux doses élevées.</p> <p>Anémie observée (hémoglobine : mâles : une réduction significative a été observée chez les animaux traités comparativement au groupe témoin, soit -3 % à partir de la S52, de -6 % à -8 % et de -3 % à -9 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : la réduction a été significative (-5 %) seulement dans le groupe à la plus forte dose).</p>

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	14 semaines	S- : 7 groupes de 18 M N : 5 groupes de 12 M S+ : 5 groupes de 12 M	PO	S- : 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16N et S+ : 0; 4; 8; 16; 32	S- : symptômes rénaux à partir de 2 mg/kg. S+ : 32 mg/kg n'a produit aucun effet rénal majeur même suite à l'analyse histologique. La réversibilité des effets a été améliorée par un retour à une diète normosodée.
Singe (macaque de Buffon)	3 mois	3 M + 3 F	PO	0; 0,5; 2,5; 10	Tous les groupes : perte d'appétit. Groupe à plus forte dose seulement : diminution du poids comparativement au poids avant le traitement (chez les mâles, perte de poids variant de - 21,9 % à +5,2 % dans le groupe témoin et de -6,3 % à -12,2 % dans le groupe traité; chez les femelles, de -1,7 % à -5,9 % dans le groupe témoin et de - 6,7 % à - 12,9 % dans le groupe traité; pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité). L'examen histologique (les reins et le foie particulièrement) a seulement révélé des anomalies dues aux agents infectieux.
Singe (macaque de Buffon)	1 an	6 M + 6 F (groupes témoin et à dose élevée) 4 M + 4 F (groupes à dose faible et moyenne)	PO	0; 1; 4; 16	Dans le groupe à dose élevé, 1 F et 2 M sont morts ou ont dû être sacrifiés pour des raisons d'éthique en raison de diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement ont été jugés mineurs et seule la réduction de poids des mâles traités a été liée au médicament (c.-à-d. 8 %, 16 % et 9 % plus bas que les valeurs témoin pour les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement).
Singe (macaque de Buffon)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel	2 M + 2 F (témoin) 4 M + 4 F (traité)	PO	Initialement 100 mg	Aux doses élevées, le produit a causé des lésions rénales de type néphrose osmotique qui ont été entièrement réversibles suite à l'arrêt du traitement.

S- : diète à faible teneur en sodium N : diète à teneur normale en sodium S+ : diète à forte teneur en sodium

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information									
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupe témoin contrôle et à dose élevée) 4 M + 4 F (autres groupes)	PO	0, 1, 5, 25	Variations pondérales (sur toute la période de traitement, comparativement aux groupes témoin, le poids était de +39 %, +6,8 %, +11,3 % chez les mâles et -27 %, -14 %, -79 % chez les femelles dans les groupes à 1, 5, 25 mg/kg/jour respectivement). Chute de pression artérielle, particulièrement la pression artérielle diastolique à la dose élevée. Sur toute la période de traitement, la chute moyenne de la PAD (mesurée en mmHg) comparativement aux groupes témoin a été : <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>1,5 h après l'administration</td> <td>24 h après l'administration</td> </tr> <tr> <td>Mâles</td> <td>-22 %</td> <td>-17 %</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>-23 %</td> <td>-17 %</td> </tr> </table>		1,5 h après l'administration	24 h après l'administration	Mâles	-22 %	-17 %	Femelles	-23 %	-17 %
	1,5 h après l'administration	24 h après l'administration												
Mâles	-22 %	-17 %												
Femelles	-23 %	-17 %												

PAD : pression artérielle diastolique

Effets carcinogènes

Aucune indication de carcinogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les souris B₆C₃F₁ traitées par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de périndoprilbumine.

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

Au moins un inhibiteur de l'ECA a causé une augmentation du nombre de cellules tubulorénales acidophiles et de la fréquence d'oncocytomes chez les rats. On ignore si les inhibiteurs de l'ECA peuvent avoir le même effet chez l'humain. Il est toutefois rare que les cellules acidophiles évoluent en oncocytomes chez les humains et, lorsque le phénomène se produit, il est considéré comme étant bénin.

Effets mutagènes

Les études avec le périndopril erbumine n'ont pas révélé de mutation génique (test de AMES et test des cellules du lymphome chez les souris), de mutation chromosomique (test de clastogénicité *in vivo* et *in vitro* et test du micronoyau) dans les procaryotes et les eucaryotes, ni de

changements primaires au niveau de l'ADN de la levure (test de conversion génétique).

Toxicité reproductive et développementale

Études de fertilité

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

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au GR7	PO	<p>Mâles : réduction de la croissance sans trouble de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin était de -30 %, -36 %, -35 % pour les groupes à 1, 3, 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Femelles : réduction de la croissance à la dose élevée. Durant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -10 % à -26 %. Durant la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain de poids moyen comparativement au témoin a été de -23 %, -21 % et -48 % dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corps jaunes a varié de 9,4 (-15 % comparativement au groupe témoin) à 10,0 (-9,9 %).</p> <p>Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.</p>

GR (n) = n^e jour de grossesse

Études de fertilité (suite)

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	30 M + 30F	0, 1, 2, 4 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 avant l'accouplement jusqu'au GR20 ou jusqu'à la mise bas.	PO	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement comparativement à 97 % dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites aux doses moyennes et élevées (le pourcentage d'accouplement efficace des femelles reproductrices G₀ dans les 2 groupes à plus fortes doses a été 0,97 et 0,93 respectivement comparativement à 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles. Les fœtus des mères traitées avec la dose élevée ont présenté une incidence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe témoin) et de retard d'ossification du sternum (18 %, 20 %, 38 % dans les 3 groupes traités respectivement), mais sans effet tératogène.</p> <p>Le taux de mortalité des petits de G₁ était plus élevé à forte dose (le taux de mortalité à la naissance n'a pas été affecté par le traitement; il était de 0 % dans les groupes à plus faibles doses et 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoin; le taux de mortalité entre J1 et J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 %, 5,4 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin) et leur croissance et développement physique ont été retardés. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G₁, la gestation des femelles G₁ et les caractéristiques des petits G₂.</p>

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

Études de tératogénicité

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie D'administration	Information
Souris (NRMI)	De 31 à 37 F inséminées	0; 1; 4,5; 20 de GR6 à GR15	PO	Mise à part une légère, quoique non significative, baisse de poids des mères traitées avec la dose élevée entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (comparativement au groupe témoin : -14,9 %), aucune anomalie, et plus particulièrement, aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée.
Rat (Wistar)	25 F traitées	0, 1, 4, 16 de GR6 à GR7	PO	<p>Mères : augmentation de la consommation d'eau (durant la première semaine de traitement, augmentation moyenne de +4,0 g, +5,0 g et +3,9 g/jour pour les groupes à 1, 4, 16 mg/kg/jour respectivement, soit +567 %, +733 % et +550 % comparativement au groupe témoin; durant la seconde semaine de traitement, l'augmentation de consommation d'eau était de +39 %, +42 % et +165 % comparativement au groupe témoin dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>Le développement intra-utérin des fœtus n'a pas changé bien qu'il y ait eu une plus forte incidence d'hydronéphrose qui semblait être liée à la dose (2 cas avec les doses faibles et intermédiaires; 5 cas avec la dose élevée) et un retard d'ossification dans le groupe à dose élevée seulement (c.-à-d. 11,5 %, 15,5 %, 21,1 % dans les 3 groupes traités respectivement, comparativement à 11,6 % dans le groupe témoin. Aucun signe de tératogénicité.</p>

GR (n) = n^e jour de grossesse

Études de tératogénicité (suite)

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Lapin (Néo-Zélandais)	Contrôle C1 : 18 F Contrôle C2 : 27 F Traités : 18 F 27 F 24 F	Eau sans NaCl : 0 Eau avec 0,9 % NaCl : 0 0,5 1,5 5,0 De GR6 à GR18	PO	Dans ces conditions, il n'y a pas eu de toxicité maternelle ni d'effet embryotoxique ou tératogénique sur les fœtus. Une légère augmentation de pertes post-implantation (c.-à-d. 21,2 % comparativement à 11 % dans le groupe témoin).
Singe (macaque de Buffon)	10 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes	0 1 4 16 De GR 20 à GR 50	PO	2 animaux dans chaque groupe sont morts suite à des épisodes de diarrhée. À 16 mg/kg, la toxicité maternelle a entraîné une baisse de la consommation d'eau (-45 % comparativement au groupe témoin) durant la période de traitement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus.

GR (n) = n^e jour de grossesse

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

Études postnatales

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 F accouplées/ groupe	0 1 2 3 1 fois/jour 7 jours/semaine De PC 15 à PP 21	PO	<p>À la dose élevée, diminutions faibles mais significatives de la consommation de nourriture (chez les femelles (F0), la diminution de la consommation de nourriture variait de -3,8 % à -9,3 % comparativement au groupe témoin).</p> <p>Tous les autres paramètres reliés aux mères ou aux petits sont demeurés inchangés.</p>

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

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
---------	---------------------------	----------------------	-----------------------	-------------

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

PC (n) = n^e jour post-coïtus; PP (n) = n^e jour post-partum; GR (n) = n^e jour de grossesse; G = génération

RÉFÉRENCES

- 1 Atkinson J. Perindopril. *Cardiovascular Drug Reviews* 1992; 10(4) : 446-471
- 2 Chrysant SG, Mc Donald RH, Wright JT, Barden PL, Weiss RJ. Perindopril as monotherapy in hypertension: a multicenter comparison of two dosing regimens. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(4) : 479-484.
- 3 Degaute JP, Leeman M, Desche P. Long-term acceptability of périndopril: European multicenter trial on 856 patients. *Am J Med* 1992; (suppl 4B): 84S-90S.
- 4 Denolle T, Renucci JF, Poggi L. 47 351 hypertendus traités par Coversyl en médecine générale pendant 1 an. *Rev Prat Med Gen* 1993; 7(212 suppl) : 5-34.
- 5 Desché P, Antony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptability of périndopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Results of a long-term open study in 320 patients. *Am J Cardiol* 1993; 71: 61E-68E
- 6 Devissaguet JP, Ammouy N, Devissaguet M, Perret L. Pharmacokinetics of périndopril and its metabolites in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 175-189.
- 7 Dratwa M, Sennesael J, Taillard F, Baguet F, Suc JM, Lins RL, Lameire N. Long term tolerance of périndopril in hypertensive patients with impaired renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(suppl 7): S40-S44.
- 8 Harrap SB, Nicolaci JA, Doyle AE. Persistent effects on blood pressure and renal haemodynamics following chronic angiotensin converting enzyme inhibition with périndopril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1986; 13: 753-765
- 9 Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure J-P. Efficacy and acceptability of périndopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; (3 part 2): 798-806
- 10 Louis WJ, Conway EL, Krum H, Workman B, Drummer OH, Lam W, Phillips P, Howes LG, Jackson B. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of périndopril, cilazapril and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19(suppl 19): 55-60
- 11 Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63-70
- 12 Todd PA, Fitton A. Perindopril - A review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991; 42(1): 90-114
- 13 COVERSYL^{MD} (Comprimés de périndopril erbumine à 2, à 4 et à 8 mg)., N° de contrôle de la présentation : 226990, Monographie de produit, SERVIER CANADA INC. date de révision : le 9 juillet 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-PERINDOPRIL TABLETS

Comprimés de périndopril erbumine

2 mg, 4 mg et 8 mg

Norme du fabricant

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre APO-PERINDOPRIL TABLETS et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur APO-PERINDOPRIL TABLETS. Consultez votre médecin, l’infirmière ou votre pharmacien au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez si on dispose de nouveaux renseignements à propos d’APO-PERINDOPRIL TABLETS.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d’utiliser ce médicament :

Votre médecin peut prescrire APO-PERINDOPRIL TABLETS afin de :

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

Les effets de ce médicament :

APO-PERINDOPRIL TABLETS est un inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l’ECA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par ‘-PRIL’.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il est important de continuer de prendre APO-PERINDOPRIL TABLETS de façon régulière, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans que votre médecin vous y autorise.

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

Ne prenez pas APO-PERINDOPRIL TABLETS si vous :

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

- prenez un médicament d’association contenant du sacubitril/valsartan, en raison du risque accru de réaction allergique sévère provoquant l’enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lors de la prise concomitante d’APO-PERINDOPRIL TABLETS
- prenez déjà un médicament pour abaisser votre pression artérielle qui contient de l’aliskirène (p. ex., Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d’une maladie des reins.
- avez été diagnostiqué comme ayant un angioedème héréditaire : un risque augmenté, transmis de génération en génération, de faire une réaction allergique; celle-ci peut être déclenchée par différents facteurs tels qu’une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d’APO-PERINDOPRIL TABLETS durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé.
- allaitez; APO-PERINDOPRIL TABLETS passe dans le lait maternel.
- êtes intolérant(e) au lactose ou avez l’une de ces maladies héréditaires rares :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

car le lactose est l’un des ingrédients non médicamenteux d’APO-PERINDOPRIL TABLETS.

- êtes sous dialyse ou tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, APO-PERINDOPRIL TABLETS pourrait ne pas vous convenir
- avez des troubles rénaux liés à une réduction importante de l’approvisionnement en sang du rein (sténose de l’artère rénale).

L’ingrédient médicamenteux est :

Périndopril erbumine

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Lactose anhydre, silice colloïdale hydrophobe, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. Les comprimés dosés à 4 mg et à 8 mg contiennent le mélange de pigments PB-2162 comme colorant.

Formes posologiques :

Comprimés à 2 mg, 4 mg (sécable) ou 8 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse
APO-PERINDOPRIL TABLETS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez APO-PERINDOPRIL TABLETS, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien AVANT d’utiliser APO-PERINDOPRIL TABLETS si vous :

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

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

Si vous allez subir une intervention chirurgicale et qu'un anesthésique va vous être administré, assurez-vous de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez APO-PERINDOPRIL TABLETS.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

APO-PERINDOPRIL TABLETS comme la plupart des

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec APO-PERINDOPRIL TABLETS:

- les médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique tels les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétique, comprimés pour « éliminer l'eau »).
- l'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte.
- les antidiabétiques, dont l'insuline, les gliptines et les hypoglycémifiants oraux.
- le baclofène (un relaxant des muscles squelettiques).
- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, dont les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »), les médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- l'estramustine (utilisé pour le traitement du cancer).
- le lithium, utilisé dans le traitement des troubles bipolaires.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, p. ex., l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- les autres médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle, dont les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »). Lorsqu'ils sont utilisés en association avec APO-PERINDOPRIL TABLETS ils peuvent abaisser de manière excessive la pression artérielle.
- les vasodilatateurs, dont les dérivés nitrés (produits qui provoquent la dilatation des vaisseaux sanguins).
- la digoxine (un médicament pour le cœur).
- le procaïnamide, utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers.
- le sulfate de dextran, un liquide spécial injecté par voie intraveineuse pour corriger une hypotension (basse pression artérielle) mettant la vie en danger.
- la gentamicine, un antibiotique.
- les antidépresseurs tricycliques.
- les anesthésiques.
- les médicaments utilisés pour les troubles mentaux.
- le traitement des allergies aux abeilles et aux guêpes.
- les sels d'or pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.
- la triméthoprime (pour le traitement des infections).
- le tacrolimus (pour le traitement des maladies auto-immunes ou à la suite d'une transplantation chirurgicale).
- les inhibiteurs d'endopeptidase neutre. L'association avec APO-PERINDOPRIL TABLETS n'est pas recommandée.

- le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus et d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la mTOR (servant à prévenir le rejet d'organes greffés)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-PERINDOPRIL TABLETS exactement comme il vous a été prescrit.

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

Seul le comprimé à 4 mg est sécable.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

Pression artérielle élevée

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

Dose initiale habituelle : 4 mg, 1 fois par jour.

Dose d'entretien habituelle : de 4 à 8 mg, 1 fois par jour.

Votre médecin surveillera votre pression artérielle. Si celle-ci est élevée au cours des heures qui précèdent la prise de votre dose, il pourra être nécessaire de prendre APO-PERINDOPRIL TABLETS 2 fois par jour.

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

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

Chez les patients âgés, la dose initiale pourra être fixée à 2 mg, 1 fois par jour. Au besoin, votre médecin augmentera la dose à 4 mg par jour, puis à 8 mg en une ou deux prises, selon votre fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

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

Dans la plupart des cas, la dose pourra être augmentée à 4 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose habituelle est prescrite.

Réduction du risque cardiovasculaire

Dose initiale habituelle : 4 mg, 1 fois par jour pendant 2 semaines.

Dose d'entretien habituelle : 8 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients âgés, la dose initiale doit être de 2 mg une fois par jour pendant la première semaine, suivie de 4 mg une fois par jour pendant la deuxième semaine et de 8 mg par jour par la suite

si tolérée, comme dose d'entretien habituelle. Le médecin doit ajuster la posologie à intervalles de 2 à 4 semaines au minimum.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive d'APO-PERINDOPRIL TABLETS, contactez sans tarder votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Angine : douleur à la poitrine			√
	Palpitations : battements de cœur irréguliers	√		
	Toux persistante		√	

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Augmentation du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		√	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		√	
	Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout	√		
	Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds	√		
	Dépression : sentiment de tristesse, désintérêt pour les activités habituelles, changement du poids et troubles du sommeil	√		
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (angioœdème)			√
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, maux et symptômes rappelant ceux de la grippe		√	

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
	Problèmes de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
	Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Infarctus du myocarde : crise cardiaque, douleur à la poitrine.			√
	Accident vasculaire cérébral (AVC) : difficulté à parler, vision troublée, affaissement du visage			√
	Dysfonction érectile	√		
	Problèmes de circulation sanguine	√		
	Douleurs abdominales sévères avec ou sans nausées ou vomissements		√	
	Irritation inhabituelle de la peau	√		
	Troubles de l'humeur	√		
	Troubles du sommeil	√		
	Pemphigoïde/ Pemphigus: formation d'une grappe de cloques sur la peau			√

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Aggravation du psoriasis		√	
Très rare	Inflammation du pancréas : douleurs abdominales qui persistent et s'aggravent en position couchée, nausées et vomissements (pancréatite)			√
	SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) : Urines concentrées (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises (convulsions) pouvant s'expliquer par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.		√	
Inconnue	Phénomène de Raynaud : Décoloration, engourdissement et douleur dans les doigts ou les orteils.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-PERINDOPRIL TABLETS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conserver à température ambiante (15 °C à 30° C). Garder dans un contenant hermétique, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada en :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez plus amples renseignements à propos d'APO-PERINDOPRIL TABLETS :

- Consulter votre professionnel de la santé.
- On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé et les renseignements pour le consommateur en visitant le site de santé canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/home.asp>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Apotex Inc.,
Toronto, Ontario
M9L 1T9.**

Date de préparation: Le 24 août 2021.