

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

P^rTEVA-PERINDOPRIL

Comprimés de périndopril erbumine

Comprimés de 2 mg, 4 mg et 8 mg destinés à la voie orale

USP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 7 mars 2018

Date de révision :
Le 7 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270268

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	11/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers.....	19
7.1.1 Grossesse.....	19
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	20
7.1.5 Patients diabétiques.....	21
7.1.6 Patients souffrant d'insuffisance hépatique.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	25
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	27
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.3 Interactions médicament-comportement.....	30
9.4 Interactions médicament-médicament.....	30
9.5 Interactions médicament-aliments.....	37
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	37
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	37
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37

10.1	Mode d'action	37
10.2	Pharmacodynamie	38
10.3	Pharmacocinétique	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	42
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ESSAIS CLINIQUES	44
14.1	Essais cliniques, par indication	44
14.2	Étude de biodisponibilité comparative	54
15	MICROBIOLOGIE	55
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	55
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE		67
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	68
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....		69

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) est indiqué pour :

- Hypertension
 - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques de type thiazidique.
 - L'innocuité et l'efficacité de TEVA-PERINDOPRIL dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.
 - L'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant par TEVA-PERINDOPRIL et des antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies.

- Insuffisance cardiaque congestive
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement comme adjuvant à des diurétiques, et lorsqu'il y a lieu, à un glycoside digitalique. Le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale. Le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale. L'innocuité et l'efficacité de TEVA-PERINDOPRIL n'ont pas été démontrées chez les patients de catégorie IV selon la classification du *New York Heart Institute (NYHA)*.

- Patients hypertendus et/ou ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable
 - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou ayant subi un 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 déjà subi un infarctus du myocarde (depuis plus de 3 mois) et atteints d'une maladie coronarienne stable, y compris les patients ayant subi une revascularisation antérieure, lorsqu'il est administré comme traitement d'appoint à un traitement classique, notamment par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des bêtabloquants, des agents hypolipidémiants, des nitrates, des antagonistes calciques ou des diurétiques. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine n'ayant pas été établies chez les enfants, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans ce groupe d'âge.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas décelé de différences quant à la réponse entre les sujets âgés (> 65 ans) et les sujets plus jeunes, on ne peut éliminer la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de TEVA-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients, médicinaux ou non, de cette préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Chez les patients présentant un œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou des antécédents d'œdème de Quincke liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Chez les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse](#)).
- Chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allaitement](#)).
- Chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car TEVA-PERINDOPRIL contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).
- En association avec sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. L'administration de TEVA-PERINDOPRIL ne doit pas être amorcée avant qu'une période d'au moins 36 heures se soit écoulée depuis la dernière dose de sacubitril/valsartan.
- Chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, dont TEVA-PERINDOPRIL, en associations avec des médicaments contenant de l'aliskirène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\] et Fonction rénale](#), ainsi que [9 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 [9 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent être néfastes pour le fœtus et même causer sa mort.
- Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par TEVA-PERINDOPRIL doit être interrompu le plus tôt possible.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie de TEVA-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) doit être personnalisée. Un ajustement posologique s'impose chez les patients âgés et en présence d'une insuffisance rénale.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- **Hypertension**

Au moment de la mise en route du traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertenseur récent, du degré d'hypertension artérielle et de la restriction de sel. Les autres antihypertenseurs employés avec TEVA-PERINDOPRIL peuvent aussi nécessiter une adaptation posologique. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du périndoprilate.

Monothérapie : La dose initiale de TEVA-PERINDOPRIL recommandée chez les patients ne prenant pas de diurétique est de 4 mg une fois par jour. La posologie doit ensuite être adaptée selon l'effet du traitement sur la tension artérielle, généralement à 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 tension artérielle n'a été observée après l'administration de doses supérieures à 8 mg par jour.

Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut en juger en mesurant la tension artérielle tout de suite avant la prise du médicament, ce qui permet de déterminer si la stabilisation de la tension artérielle est bien maintenue pendant 24 heures. Dans la négative, on doit envisager soit deux prises par jour pour une même dose totale par 24 heures, soit une augmentation de la dose. Lorsqu'on n'obtient pas une maîtrise suffisante de la tension artérielle à l'aide de TEVA-

PERINDOPRIL seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'adjonction du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose de TEVA-PERINDOPRIL.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après l'administration de la dose initiale de TEVA-PERINDOPRIL. Elle est plus susceptible de se manifester chez les patients prenant déjà un diurétique. Il est conseillé d'interrompre, si c'est possible, l'administration du diurétique pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par TEVA-PERINDOPRIL, afin de diminuer le risque de réaction hypotensive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 2 mg de TEVA-PERINDOPRIL en exerçant une surveillance médicale étroite pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la tension artérielle. On adaptera ensuite graduellement la posologie de TEVA-PERINDOPRIL jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

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

- Insuffisance cardiaque congestive

TEVA-PERINDOPRIL est généralement utilisé en concomitance avec un diurétique et, lorsqu'il y a lieu, avec un glycoside digitalique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. La mise en route du traitement doit se faire sous étroite surveillance médicale. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par TEVA-PERINDOPRIL, car des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lors de la mise en route du traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée grave. Si possible, la dose de diurétique doit être diminuée avant l'instauration du traitement. La kaliémie est aussi à surveiller (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

La dose initiale recommandée est de 2 mg 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 par jour administrés en une seule prise. L'ajustement de la posologie peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines.

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

- **Patients hypertendus et/ou ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable**

Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronarienne stable ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et une maladie coronarienne, TEVA-PERINDOPRIL doit être administré, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Ensuite, on doit augmenter la dose, selon la tolérance, jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez ces patients, TEVA-PERINDOPRIL doit être administré en plus d'un traitement classique, tel que des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des bêtabloquants, des agents hypolipidémians, des nitrates, des antagonistes calciques ou des diurétiques.

Personnes âgées : Chez les patients âgés (> 70 ans), TEVA-PERINDOPRIL doit être administré à la dose de 2 mg une fois par jour la première semaine, à la dose de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine, puis à la dose d'entretien de 8 mg une fois par jour selon la tolérance.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de TEVA-PERINDOPRIL doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Les posologies suivantes sont recommandées :

Tableau 1 – Dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
≥ 60 mL/min (valeur 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 tous les 2 jours
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.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

4.4 Administration

On recommande de prendre TEVA-PERINDOPRIL une fois par jour, le matin avant le repas.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Il existe peu de données sur le surdosage de périndopril erbumine chez les humains. Les manifestations cliniques les plus probables consisteraient en des symptômes imputables à l'hypotension artérielle grave, qu'on doit normalement traiter par expansion volumique à l'aide d'une solution saline administrée par voie intraveineuse.

Cependant, parmi les deux cas de surdosage signalés dans les essais cliniques sur le périndopril erbumine, un patient (dose inconnue) a nécessité une aide respiratoire, tandis que l'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. Par conséquent, le surdosage de périndopril erbumine peut nécessiter une intervention énergique.

TEVA-PERINDOPRIL peut être éliminé par hémodialyse, la clairance du périndopril étant d'environ 52 mL/min et celle du périndoprilate, son métabolite actif, de 67 mL/min (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--------------------------------	----------------------------

Orale	Comprimé / 2 mg, 4 mg et 8 mg	AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
-------	-------------------------------	--

FORMES PHARMACEUTIQUES

Les comprimés TEVA-PERINDOPRIL à 2 mg sont blancs, ronds et biconvexes, et portent l'inscription « 2 » d'un côté.

Les comprimés TEVA-PERINDOPRIL à 4 mg sont vert pâle, ont la forme d'une capsule et portent l'inscription « 4 » d'un côté ainsi qu'une rainure centrale des deux côtés.

Les comprimés TEVA-PERINDOPRIL à 8 mg sont verts, ronds et biconvexes, et portent l'inscription « 8 » d'un côté.

CONDITIONNEMENT

Flacons de 100 et 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (10 comprimés par plaquettes et 3 plaquettes par boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Œdème de Quincke cervico-facial

La formation d'un œdème de Quincke mettant la vie en danger a été signalée lors de l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA. La fréquence 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'œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris TEVA-PERINDOPRIL. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par TEVA-PERINDOPRIL et traiter le patient de façon adéquate, conformément à la pratique médicale, 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'œdème de Quincke 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Les patients peuvent subir de multiples épisodes d'œdème de Quincke séparés par de longs intervalles sans symptômes.

L'œdème de Quincke peut s'accompagner ou non d'urticaire.

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

Des cas de récurrence de l'œdème de Quincke ont été signalés lors du passage à un autre inhibiteur de l'ECA. 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'œdème de Quincke (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke 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'un œdème de Quincke (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex. sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'œdème de Quincke (p. ex. enflure des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence est de mise lors de l'amorce d'un traitement par un inhibiteur de

l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Œdème de Quincke intestinal

Des cas d'œdème de Quincke 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'œdème de Quincke du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales. Le diagnostic d'œdème de Quincke a été posé au moyen d'examens comme la tomодensitométrie ou l'échographie de la région abdominale ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. L'œdème de Quincke intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA ayant des douleurs à l'abdomen.

Carcinogénèse et mutagenèse

Veillez consulter la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Système cardiovasculaire

Maladie coronarienne stable

Si un épisode d'angine de poitrine instable (majeur ou non) se produit au cours du premier mois de traitement par le périndopril, on doit soupeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement avant de le poursuivre.

Hypotension

L'administration de TEVA-PERINDOPRIL peut causer une hypotension symptomatique. Lors d'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 dont la fonction rénale est altérée. La déplétion volumique et/ou en sel doit être corrigée avant de débiter le traitement par TEVA-PERINDOPRIL (voir [4 POSOLOGIE ET 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 tension 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par TEVA-PERINDOPRIL doit être instauré sous surveillance médicale très étroite. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement, et chaque fois que l'on augmente la dose de TEVA-PERINDOPRIL et/ou du diurétique.

Au cours d'études contrôlées menées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant le périndopril à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine n'a pas été associée à une baisse significative de la tension artérielle par rapport au placebo (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être repris sans difficulté une fois la tension artérielle a augmenté grâce à l'augmentation de la volémie. On doit toutefois considérer la possibilité d'administrer de plus faibles doses de TEVA-PERINDOPRIL, de diminuer le traitement diurétique concomitant ou de prendre ces deux mesures à la fois.

Sténose aortique et hypertrophie cardiomyopathique

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, TEVA-PERINDOPRIL doit être administré avec prudence aux patients souffrant de sténose de la valve mitrale et présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une hypertrophie cardiomyopathique. Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA, peut augmenter le risque d'une diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique, étant donné que la post-charge ne régresse pas suffisamment chez ces patients. Les vasodilatateurs peuvent avoir tendance à faire chuter la pression diastolique et donc la pression coronarienne, sans pour autant réduire la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme TEVA-PERINDOPRIL, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave

(DFG < 60 mL/min/1,73 m²) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi de TEVA-PERINDOPRIL en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris TEVA-PERINDOPRIL, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les agonistes des récepteurs de l'angiotensine et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

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

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Il est cependant rare qu'une neutropénie s'installe chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Une extrême prudence est de mise lors de l'emploi de péridopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, chez ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide) ou chez ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients développent des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Les patients doivent être avisés de signaler tout signe d'infection.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. 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, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faudrait considérer l'utilisation d'une autre sorte de membrane pour la dialyse ou d'une autre catégorie d'antihypertenseurs.

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 l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant 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 TEVA-PERINDOPRIL (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de contrôler périodiquement le nombre de globules blancs lors de l'emploi de péridopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, chez ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procaïnamide) ou chez ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale préexistante.

Surveillance de la fonction rénale

La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale habituelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min).

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

Surveillance 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 des élévations du potassium sérique ou d'autres inhibiteurs du SRAA est jugée appropriée, il est recommandé de surveiller régulièrement le potassium sérique et l'urée.

Considérations périopératoires

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotensifs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'administration de périndopril inhibe la formation d'angiotensine II qui autrement, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu une journée avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min), la posologie initiale du périndopril 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 doit faire partie des examens de routine chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant TEVA-PERINDOPRIL, 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 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 des inhibiteurs de l'ECA, incluant TEVA-PERINDOPRIL, 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 artérielle rénale

Dans les essais cliniques menés auprès de patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale, l'azote uréique du sang et la créatinine sérique ont augmenté chez 20 % des sujets. L'expérience acquise avec les inhibiteurs de l'ECA donne à penser que ces augmentations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez de tels patients, il convient de surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement et d'éviter les inhibiteurs de l'ECA en cas de sténose artérielle rénale confirmée ou présumée. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA en présence d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou d'une sténose de l'artère rénale irriguant un rein unique peut provoquer une insuffisance rénale aiguë. Elle peut aussi entraîner une insuffisance rénale chez les patients ayant subi une greffe de rein qui présentent une sténose de l'artère irriguant ce dernier. On croit que la sténose artérielle rénale réduit la pression dans l'artéiole afférente du glomérule, et que la pression hydrostatique transglomérulaire est dès lors maintenue par la contraction de l'artéiole efférente provoquée par l'angiotensine II. La prise d'un inhibiteur de l'ECA entraîne la dilatation de l'artéiole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire, d'où le risque d'insuffisance rénale. Elle peut aussi précipiter l'occlusion thrombotique d'une artère rénale déjà sténosée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Des hausses habituellement mineures et passagères de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients hypertendus qui ne présentaient pas de vasculopathie rénale préexistante apparente. La probabilité de telles hausses est plus grande chez les patients qui prennent un diurétique en concomitance de même que chez ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de TEVA-PERINDOPRIL, du diurétique ou de ces deux médicaments, et même, dans certains cas, d'abandonner l'un ou l'autre ou encore les deux médicaments. On doit toujours évaluer la fonction rénale chez les patients hypertendus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si le traitement par un inhibiteur de l'ECA entraîne une détérioration de la fonction rénale, il est probable qu'un autre inhibiteur de l'ECA précipite celle-ci. Dans de telles circonstances, il serait préférable d'opter pour une autre classe d'antihypertenseurs chez ces patients. Les patients présentant une 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 ont été associés à la survenue (au plus 0,7 %) d'une protéinurie (< 1 g/24 h) et/ou à une détérioration de la fonction rénale chez des patients qui présentaient une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : âge avancé, néphropathie préexistante, traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique ou par d'autres diurétiques à dose élevée, réserve cardiaque limitée ou prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Le périndoprilate, une forme active du périndopril, peut être éliminé par dialyse (clairance = 70 mL/min) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium sérique

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé une hyperkaliémie (concentrations sériques de potassium > 5,5 mEq/L) chez environ 2,2 % des patients hypertendus traités par le périndopril comparativement à 1,4 % de ceux traités par placebo (voir [8 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 inclure l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents, particulièrement la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'usage concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium ou de tout médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex. aliskirène, AINS, héparine, cyclosporine, tacrolimus, triméthoprime y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), qui doivent être utilisés avec prudence, voire ne pas être utilisés, avec TEVA-PERINDOPRIL (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)). L'emploi de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium peut faire augmenter significativement le taux sérique de potassium, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, voire mortelles. Chez certains patients, une hyponatrémie peut accompagner l'hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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 [2 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.

Appareil respiratoire

Toux

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

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

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

Sensibilité/résistance

Comme TEVA-PERINDOPRIL contient du lactose, il ne doit pas être administré aux patients atteints d'une maladie héréditaire comme l'intolérance au galactose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en lactase de Lapp.

Peau

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

Les patients ayant eu 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.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse peut être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité fœtales et néonatales. Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par TEVA-PERINDOPRIL doit être interrompu le plus tôt possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Pour corriger une hypotension et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une exsanguino-transfusion ou à la dialyse; cependant, ces interventions ne sont pas associées à un avantage clinique significatif, si l'on se fie au peu d'expérience acquise.

Le périndoprilate, forme active du périndopril, peut être éliminé par hémodialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Données chez les animaux

Voir la PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de tératogénicité](#).

7.1.2 Allaitement

Des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA ont été décelées dans le lait humain. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-PERINDOPRIL n'ayant pas été établies chez les enfants, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait décelé aucune différence quant à la réponse chez les sujets âgés et les plus jeunes, on ne peut éliminer la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

L'insuffisance rénale est fréquente chez les personnes âgées. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on prescrit TEVA-PERINDOPRIL à des patients âgés. La dose initiale de TEVA-PERINDOPRIL doit toujours être de 2 mg par jour chez les personnes âgées. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance au début du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET 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 attention particulière doit être portée aux patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

7.1.5 Patients diabétiques

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

7.1.6 Patients souffrant d'insuffisance hépatique

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

On a également signalé une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique avec le péridopril erbumine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si un patient recevant TEVA-PERINDOPRIL présente des symptômes inexpliqués, en particulier pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de le soumettre à une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et à tout autre examen pertinent. Au besoin, l'arrêt du traitement par TEVA-PERINDOPRIL doit être envisagé.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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, dyspepsie).

Les effets indésirables les plus graves sont les réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke), 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).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Hypertension

L'innocuité du périndopril erbumine a été évaluée chez environ 3400 patients hypertendus (1216 de ces patients prenaient part à des essais cliniques contrôlés, y compris 181 patients âgés). L'innocuité à long terme du périndopril erbumine a été évaluée chez environ 1000 patients traités pendant 1 an ou plus.

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 mode 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 %). Au total, 5,1 % des patients de cette étude ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables, dont 3,2 % à cause de la toux.

Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis, 1012 patients ont reçu soit le périmdopril en monothérapie (n = 630), le périmdopril/HCT (n = 159) ou un placebo (n = 230). Le [tableau 3](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients sous périmdopril en monothérapie ou sous placebo.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés par 1 % des patients traités pour l'hypertension dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis

	Effets indésirables non liés au traitement		Effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement	
	Périmdopril n = 630	Placebo n = 223	Périmdopril 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
Trouble 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
Éruptions cutanées	2,5	4,9	1,0	1,8

La fréquence de l'arrêt prématuré du traitement suite à un effet indésirable observé dans les essais cliniques contrôlés par placebo menés aux États-Unis a été de 6,5 % chez les patients traités par le périmdopril 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 % des patients sous périmdopril et 0,4 % des patients sous placebo. Même si les étourdissements n'ont pas été signalés plus souvent dans le groupe périmdopril (8,2 %) que dans le groupe placebo (8,5 %), leur fréquence était incontestablement proportionnelle à la dose administrée, ce qui indique une relation de cause à effet avec le périmdopril.

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

dans chaque cas), douleurs articulaires, somnolence (1,1 % dans chaque cas), flatulences, arthrite, palpitations (1,0% dans chaque cas).

Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux sont survenus. Ils étaient peut-être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Abandons

Au total, 56 des 1275 patients étudiés (4,4 %) ont abandonné le traitement en raison d'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

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'innocuité du périndopril a été évaluée chez 167 patients dans le cadre d'essais contrôlés par placebo de 3 mois, tandis que l'innocuité à long terme du périndopril a été évaluée chez 513 patients traités pendant au moins 6 mois, dont 352 patients suivis pendant au moins 1 an. Le [tableau 4](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des 167 patients traités avec le périndopril pendant la phase à double insu 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 4 – Effets indésirables liés au médicament rapportés chez ≥ 1 % des patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive (%)

	Périndopril n = 167	Placebo n = 170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Troubles cutanés	4,2	2,4
Douleurs épigastriques /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	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Sudation	1,2	0,6
Dysfonction érectile	1,2	0,6

Patients hypertendus et/ou ayant subi un 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 à double insu, contrôlée par placebo, menée chez 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'abandon du traitement était d'environ 22,8 % (1391/6110 patients) dans le groupe périndopril et de 20,7 % (1266/6108 patients) dans le groupe placebo.

Parmi les motifs d'abandon les plus courants, ceux qui étaient plus fréquents 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) pour ce qui est du nombre de décès. Cependant, 10 patients sont décédés durant la phase préliminaire en mode ouvert de l'essai, dont 7 de causes cardiovasculaires, y compris l'accident vasculaire cérébral. 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 phase à répartition aléatoire 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 6122 patients traités par le périndopril et 12 (0,2 %) des 6107 patients sous placebo. Dans le groupe périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un œdème de Quincke 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'une autre forme d'intolérance 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).

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

Les effets indésirables, liés ou non au traitement, 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 :

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie hémolytique, leucopénie dont la neutropénie, thrombocytopénie, ecchymose, hématome.

Troubles cardiaques : Arythmie, extrasystole ventriculaire, trouble de la conduction, souffle cardiaque, palpitations, bradycardie, infarctus du myocarde.

Troubles otiques et labyrinthiques : Douleurs auriculaires, acouphène.

Troubles oculaires : Vision anormale, larmolement, conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, sécheresse buccale, dysgueusie, flatulences, hématomèse, hémorragie gastro-intestinale, stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Douleurs thoraciques, pyrexie, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif, sensation de froid et de chaud, frissons.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique, œdème angioneurotique (tête, cou, visage, extrémités, lèvres, langue, glotte et/ou larynx).

Infections et infestations : Herpès simplex, infection péritonéale (infarctus mésentérique, 1 patient), bronchite, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, infection cutanée, teigne, gastro-entérite, vaginite.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Anorexie, augmentation de l'appétit, goutte.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, myalgie, myasthénie, sciatalgie, hypertonie/crampes musculaires, douleurs lombaires.

Troubles du système nerveux : 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.

Troubles psychiatriques : Rêves anormaux, agitation, confusion, dépression, modification de l'humeur, nervosité, illusions, trouble du sommeil, troubles de la libido, anxiété, trouble psychosexuel.

Troubles rénaux et urinaires : Hématurie, lithiase rénale, nycturie, oligurie, polyurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, rétention liquidienne, insuffisance rénale, douleur du flanc.

Troubles du système reproducteur et troubles mammaires : Troubles menstruels, œdème scrotal, dysfonctionnement érectile.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, irritation de la gorge, rhinorrhée, épistaxis, écoulement post-nasal, enrrouement, éternuements.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Alopécie, érythème, sécheresse cutanée, troubles cutanés, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble des muqueuses, aggravation du psoriasis.

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

Effets indésirables pouvant être associés aux inhibiteurs de l'ECA

Les autres effets indésirables importants sur le plan médical signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA disponibles sur le marché comprennent 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 effets indésirables ont aussi été rapportés avec le périndopril.

Modification du goût (dysgueusie)

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

La modification du goût associée aux inhibiteurs de l'ECA a été décrite comme une perte du goût ou un goût 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.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Électrolytes sériques

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé une hyperkaliémie (concentrations sériques de potassium > 5,5 mEq/L) chez environ 2,2 % des patients hypertendus traités par le périndopril comparativement à 1,4 % des patients sous placebo. L'hyperkaliémie peut survenir particulièrement en présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque sévère et d'une hypertension rénovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

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 périndopril erbumine en monothérapie. Les baisses de sodium sérique et les augmentations de créatinine sérique étaient plus fréquentes lorsque le périndopril erbumine était administré avec un diurétique que lorsqu'il 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

On a observé de faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez des patients hypertendus traités par le périndopril erbumine, mais rarement d'importance clinique. Aucun des patients participant aux essais cliniques contrôlés n'a eu à abandonner le traitement pour cause d'anémie.

Fonction hépatique

On a observé une élévation des enzymes hépatiques (ALT : 1,6 % sous périndopril erbumine comparativement à 0,9 % sous placebo; AST : 0,5 % sous périndopril erbumine comparativement à 0,4 % sous placebo) lors d'essais cliniques américains contrôlés par placebo. Des élévations de la bilirubine sérique ont également été signalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers](#)).

Autre

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment depuis 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 hématopoïétique et lymphatique : Agranulocytose ou pancytopenie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit héréditaire en G-6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombocytopenie, éosinophilie.

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

Troubles otiques et labyrinthiques : Acouphène.

Troubles endocriniens : Syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique).

Troubles oculaires: Vision anormale.

Troubles gastro-intestinaux : Douleurs abdominales (y compris des voies digestives supérieures), constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dysgueusie, dyspepsie, nausées, pancréatite, vomissements.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Asthénie, douleurs thoraciques, malaise, œdème périphérique, pyrexie, transpiration.

Troubles hépatiques et biliaires : Hépatite cholestatique ou cytolytique.

Lésion, empoisonnement et complications post-interventionnelles : Chutes.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hypoglycémie, hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement, hyponatrémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Arthralgie, mal de dos, œdème, hypertonie, crampes musculaires, douleur dans les membres, myalgie.

Troubles du système nerveux : Confusion, étourdissements, maux de tête, paresthésie, somnolence, syncope, vertige.

Troubles psychiatriques : Troubles de l'humeur ou du sommeil.

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, protéinurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Dysfonction érectile.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, rhinite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : 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.

Troubles vasculaires : 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.

En ce qui concerne tous les inhibiteurs de l'ECA, les données recueillies après la commercialisation indiquent que 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents influant sur l'activité sympathique	EC E	Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertenseur du péridopril.	On peut employer les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex. ganglioplégiques ou anti-adrénergiques), mais avec prudence.
Agents causant la libération de rénine	EC E	L'effet antihypertenseur du péridopril est intensifié par les antihypertenseurs qui causent la libération de rénine (p. ex. diurétiques).	
Agents augmentant le taux de potassium	EC	Étant donné que le péridopril diminue la	On ne doit administrer des diurétiques

		production d'aldostérone, une élévation de la kaliémie peut s'ensuivre.	d'épargne potassique comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex. aliskirène, AINS, héparine, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) que dans les cas documentés d'hypokaliémie, et ce, en faisant preuve de prudence et en surveillant à intervalles réguliers le taux de potassium sérique, étant donné que ces agents peuvent entraîner une hausse importante du potassium sérique. Les substituts contenant des sels de potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium).
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de tels agents peut intensifier l'effet hypotensif du périndopril, alors que l'emploi	

		concomitant de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou vasodilatateurs, peut abaisser davantage la tension artérielle.	
Antidiabétiques		Selon les études épidémiologiques, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines et hypoglycémiantes oraux) peut intensifier l'effet hypoglycémiant et accroître le risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène serait plus susceptible de se produire au cours des premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertenseur.	Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.
Traitement concomitant par un diurétique	E	Les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec des diurétiques, et particulièrement ceux qui ont entrepris le traitement diurétique récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, peuvent subir une chute de la tension artérielle excessive lors de l'instauration du traitement.	On peut réduire le risque d'un effet hypotenseur après la première dose de péridopril en interrompant la prise du diurétique ou en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de péridopril erbumine. S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de péridopril erbumine doit être diminuée en conséquence et le patient gardé en étroite observation pendant

			quelques heures après la première dose et jusqu'à ce que sa tension artérielle soit stabilisée. La prise concomitante de diurétiques n'a pas d'effet sur la vitesse et le degré d'absorption et d'élimination du périndopril. La biodisponibilité du périndoprilate a été réduite par les diurétiques avec une diminution de l'inhibition de l'ACE plasmatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Digoxine	E	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était co-administrée avec du périndopril; toutefois, un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du périndopril/périndoprilate n'est pas exclu.	
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients traités simultanément par un inhibiteur de la DPP-IV peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke.	Faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par le périndopril chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).

<p>Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène</p>	<p>EC</p>	<p>Augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	<p>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 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]).</p>
<p>Estramustine</p>		<p>Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (œdème de Quincke).</p>	<p>Utiliser avec précaution lorsque le périndopril est administré conjointement avec de l'estramustine.</p>
<p>Traitements par circulation extracorporelle</p>		<p>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 (p. 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 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>	<p>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.</p>

Gentamicine		Les données provenant des études menées chez l'animal suggèrent une interaction possible entre le périndopril et la gentamicine, interaction qui n'a toutefois pas fait l'objet d'études chez l'humain.	La prudence s'impose lors de l'administration conjointe de ces deux médicaments.
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 périndopril) de façon concomitante.	Faire preuve de prudence lorsque le périndopril est administré conjointement avec des sels d'or.
Lithium	E	On a rapporté une augmentation des taux de lithium sériques ainsi que des symptômes d'intoxication par le lithium chez des patients recevant du lithium en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA.	L'administration concomitante de ces médicaments doit se faire avec prudence, et il est recommandé de mesurer fréquemment les concentrations sériques de lithium. L'ajout d'un diurétique peut accroître le risque d'intoxication.
Inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus,		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR	Faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par le

temsirolimus)		peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke.	périndopril chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour		L'administration d'AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS ont également un effet additif sur l'augmentation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les personnes âgées ou déshydratées.
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer des œdèmes de Quincke. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par le périndopril chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).
Sacubitril/Valsartan		L'utilisation concomitante de périndopril et de l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'œdème de Quincke (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Il faut attendre au moins 36 heures après la dernière dose de périndopril avant d'amorcer un traitement par l'association sacubitril/valsartan. En cas d'interruption du traitement par le sacubitril/valsartan, il faut attendre au moins 36 heures après la dernière dose avant d'amorcer un traitement par le

			périndopril (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.	Faire preuve de prudence lorsque le périndopril est administré conjointement avec ces médicaments.
Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et anesthésiques		L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	Faire preuve de prudence lorsque le périndopril est administré conjointement avec ces médicaments.

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

9.5 Interactions médicament-aliments

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'a pas d'effet sur la vitesse et le degré d'absorption du périndopril, mais freine le taux de biotransformation du périndopril en périndoprilate, ce qui en réduit la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre TEVA-PERINDOPRIL avant un repas.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-PERINDOPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui ne possède pas de fonction thiol et qui est 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'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir [7 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, un peptide vasodilatateur. On ignore si cet effet contribue à l'action thérapeutique du périndopril erbumine.

Le mécanisme par lequel le périndopril erbumine abaisse la tension artérielle semble prendre son origine principalement dans l'inhibition du SRAA.

10.2 Pharmacodynamie

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 tension artérielle en position couchée et debout et a un effet minime, voire nul, sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, et atteint généralement son maximum en 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de tension artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75 à 100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de tension 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. Le retrait soudain de périndopril erbumine n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle. Lors d'études menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, la baisse de la tension artérielle s'est accompagnée d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique, sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration conjointe de TEVA-PERINDOPRIL et d'un diurétique de type thiazidique donne lieu à des effets antihypertenseurs additifs.

Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulino-dépendants ont révélé que le périndopril erbumine ne semble pas affecter l'équilibre 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 TEVA-PERINDOPRIL à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive diminue le travail cardiaque par une diminution de la pré-charge et de la post-charge. Des essais cliniques ont démontré que le périndopril 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 comparant le périndopril erbumine à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une baisse significative de la tension artérielle par rapport au placebo.

L'efficacité du périndopril erbumine dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou ayant subi un infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (essai EUROPA; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Le périndopril erbumine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui ne possède pas de fonction thiol. Après administration orale, le périndopril erbumine est rapidement hydrolysé en périndoprilate, son métabolite actif. Le périndoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins.

Tableau 6a – Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) du périndopril et du périndoprilate après administration orale répétée de trois doses de sel de périndopril d'erbumine à 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 périndopril erbumine	Périndopril	20 ± 4,9	0,41 ± 0,07	23 ± 3,9
	Périndoprilate	4,9 ± 1,2	ND	72 ± 15
4 mg de périndopril erbumine	Périndopril	36 ± 11	0,47 ± 0,13	47 ± 8,0
	Périndoprilate	11,0 ± 3,4	ND	122 ± 27
8 mg de périndopril erbumine	Périndopril	83 ± 27	0,41 ± 0,06	94 ± 16
	Périndoprilate	22 ± 6,5	ND	212 ± 38

ND : non déterminé

Tableau 6 b – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du périndopril et du périndoprilate : méta-analyse de données pharmacocinétiques (clairance, volumes de distribution central et périphérique)

	Clairance (mL/min)	Volume central (L)	Volume périphérique (L)
Périndopril (2 mg, 4 mg, 8 mg)	367	13	7,2
Périndoprilate (2 mg, 4 mg, 8 mg)	167	32	93

Absorption

Après administration orale du périndopril erbumine, le périndopril est rapidement absorbé; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 24 %. Une fois absorbé, le périndopril est converti en périndoprilate, son métabolite actif, dont la biodisponibilité moyenne est de 25 %.

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

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni la vitesse ni le degré d'absorption du périndopril, mais freine le taux de biotransformation du périndopril en périndoprilate, ce qui en réduit la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre TEVA-PERINDOPRIL avant un repas.

Distribution

La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10 à 35 %) et dépendante de la concentration en raison de la liaison saturable du périndoprilate avec l'ECA 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, puisque seulement 4 à 12 % de la dose se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine. Six métabolites ont été identifiés : le périndoprilate, la forme active, et cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. Il s'agit de glucuronide de périndopril et de périndoprilate, d'un lactame de périndopril ainsi que de deux lactames de périndoprilate.

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

Deux voies différentes de formation du périndoprilate ont été identifiées et quantifiées : l'hydrolyse présystémique (effet de premier passage) et systémique du périndopril. Le périndopril est en effet sensible à l'effet de premier passage présystémique, responsable de 63 % de la formation du périndoprilate. Les 37 % restants sont attribuables à l'hydrolyse systémique du périndopril en périndoprilate.

Élimination

Le périndoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins. La clairance générale du périndopril (367 mL/min) est attribuable à 39 % à la formation de périndoprilate, et à 61 % à l'excrétion rénale ou à d'autres voies de biotransformation.

La demi-vie plasmatique terminale du périndopril est très courte (1,2 h), ce qui fait que l'administration d'une dose orale par jour n'entraîne pas d'accumulation. La demi-vie

plasmatique terminale du périndoprilate non lié est d'environ 17 heures, ce qui fait que l'état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.
- **Personnes âgées** : Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de périndoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité accrue et d'une clairance rénale réduite chez ces personnes âgées.

Les propriétés pharmacocinétiques du périndopril ont été évaluées par suite de l'administration d'une dose unique et de doses multiples dans le cadre d'une étude menée auprès de patients hypertendus âgés (de 72 à 91 ans). La C_{max} et l'ASC se sont révélées environ 2 fois plus importantes chez ces patients que chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations supérieures de périndoprilate observées chez ces patients se traduisaient par une inhibition plus marquée de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées \(> 65 ans\)](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Sexe** : L'efficacité de TEVA-PERINDOPRIL n'est pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : Les différences pharmacocinétiques imputables au polymorphisme génétique n'ont pas fait l'objet d'études.
- **Origine ethnique** : Les effets hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les personnes de race blanche. 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 plus élevée en présence d'une insuffisance hépatique. Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de ce métabolite dépassaient d'environ 50 % celles qu'affichaient les sujets sains ou les patients hypertendus dont la fonction hépatique était normale.
- **Insuffisance rénale** : Chez les insuffisants rénaux, l'ASC du périndoprilate augmente à mesure que la fonction rénale diminue. Lorsque la clairance de la créatinine est de 30 à 80 mL/min, l'ASC est environ 2 fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de

la créatinine chute en dessous de 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. La posologie de TEVA-PERINDOPRIL doit donc être ajustée chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min.

- Le périndopril et son métabolite actif, le périndoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients ayant fait l'objet d'études, 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** : Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque, la clairance du périndoprilate diminue, ce qui risque d'entraîner une augmentation de l'ASC (pendant l'intervalle posologique) pouvant atteindre 40 %.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité élevée.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

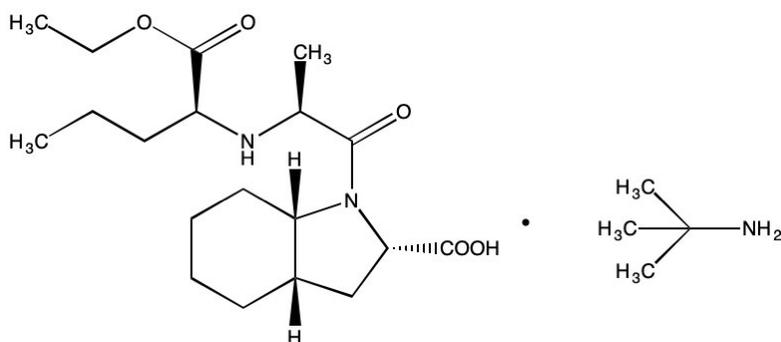
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Périndopril erbumine

Dénomination systématique : 2-Méthylpropan-2-amine (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)butyl] amino] propanoyl] octahydro-1H-indole-2-carboxylate

Formule et masse moléculaires : $C_{23}H_{43}N_3O_5$ / 441,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le périndopril erbumine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, facilement soluble dans l'eau et l'alcool, et modérément soluble dans le chlorure de méthylène.

14 ESSAIS CLINIQUES

Le périndopril erbumine 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 ont également été établies dans un large éventail de populations particulières.

14.1 Essais cliniques, par indication

Hypertension

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

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques déterminants sur l'hypertension essentielle légère à modérée menés aux États-Unis

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen [tranche] en années	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
Protocole PB	Étude à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en mode parallèle, précédée d'une période préliminaire à simple insu contre placebo de 4 semaines	Placebo ou 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 mode ouvert	293 (Efficacité : 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]	57,3/42,7
Protocole PC	Étude de détermination de la dose à réglage posologique systématique, à double insu, à	Placebo ou périndopril erbumine à 4 à 16mg/jour Administration en une ou deux prises quotidiennes	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

	répartition aléatoire et à groupes parallèles précédée d'une période préliminaire à simple insu contre placebo de 4 semaines	Voie orale Augmentation de la dose toutes les 4 sem. 16 semaines Prolongation de 24 mois en mode ouvert			
--	--	--	--	--	--

1 f.p.j. Une fois par jour

2 f.p.j. Deux fois par jour

Insuffisance cardiaque congestive

L'efficacité du périndopril erbumine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive a fait l'objet de deux études déterminantes (NP00032 et NP05251) multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, en plus du traitement de fond habituel.

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques portant sur l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets (à répartition aléatoire)	Âge moyen [tranche] en années	Sexe (%) (H/F)
Etudes sur l'efficacité					
NP00032	Étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (1 f.p.j.), par voie orale. Début de l'étude : diurétique ou diurétique + traitement digitalique, durée de 3 mois	Périndopril : 61 Placebo : 64	59,5 ± 0,8 [37 – 75]	75,2/24,8
NP05251	Étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (1 f.p.j.), par voie orale. Début de l'étude : diurétique ou diurétique + traitement digitalique, durée de 6 mois	Périndopril : 106 Placebo : 106	57,2 ± 10.2 [18 – 77]	80,2/19,8

Patients hypertendus et/ou ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

L'efficacité du périndopril erbumine dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou ayant subi un infarctus du myocarde est basée sur une étude sur la morbidité/mortalité (essai EUROPA, NP15314). Il s'agissait d'une étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu qui évaluait l'ajout de périndopril erbumine à un traitement classique, tel que des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des bêtabloquants, des agents hypolipidémiants, des nitrates, des antagonistes calciques ou des diurétiques.

Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques portant sur l'indication de réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou ayant subi un infarctus du myocarde

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen [tranche] en années	Sexe (H/F)
Etude sur la mortalité/morbidité					
NP15314 (essai EUROPA)	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg, puis augmentation de la dose à mg (1 f.p.j.), par voie orale, en plus d'un traitement classique, 4,2 ans	Périndopril : 6110 Placebo : 6108	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*) a été réalisée auprès de 12 218 patients (dont 98 % étaient de race blanche) présentant une maladie coronarienne stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les patients présentaient des signes avérés de maladie coronarienne stable documentée par des antécédents d'infarctus du myocarde survenu plus de 3 mois avant la visite de sélection, des antécédents de revascularisation coronarienne effectuée 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 préliminaire de 4 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu de 2 à 8 mg de périndopril, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir 8 mg de périndopril 1 f.p.j. (n = 6110) ou un placebo (n = 6108), en plus d'un traitement classique. La durée moyenne du 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 TA \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 des antécédents d'infarctus du myocarde (65 %), ou les deux. Quarante-vingt douze (92 %) des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, 63 % par des bêtabloquants, 56 % par un agent hypolipidémiant, 43 % par des nitrates, 31 % par des antagonistes calciques et 9 % par des diurétiques.

Hypertension

Résultats relatifs à l'efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité de deux études américaines multicentriques à double insu contrôlées par placebo (protocoles PB et PC) évaluant l'utilisation du périndopril erbumine chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée sont présentés dans le tableau 6. Dans l'étude PB, les résultats relatifs à la tension artérielle (TA) 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 TA ont été prises en position couchée.

Tableau 10 Résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux paramètres d'évaluation dans les études cliniques déterminantes sur l'hypertension essentielle légère à modérée menées aux États-Unis

	Mesures de la TA au moment du creux				Mesures de la TA au moment du pic				Rapport 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 TA 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 TA 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									
TA systolique									
Placebo	151,5	152,2	0,7	-	153,8	150,9	-2,9	-	-
2	153,6	150,9	-2,7	-3,4	154,7	147,2	-7,5	-4,6	73,9
4	153,8	149,1	-4,7	-5,4	154,1	144,9	-9,2 ¹	-6,3	85,7
8	152,5	141,3	-11,2 ¹	-11,9	153,0	137,1	-15,9 ¹	-13,0	91,5
16	154,2	144,6	-9,6 ¹	-10,3	154,6	139,1	-15,5 ¹	-12,6	81,7

TA diastolique									
Placebo	99,5	97,7	-1,8	-	99,6	94,8	-4,8	-	-
2	99,3	94,8	-4,5	-2,7	100,4	93,2	-7,2	-2,4	112,5
4	101,2	95,3	-5,9 ¹	-4,1	99,8	91,4	-8,4 ¹	-3,6	113,9
8	100,2	92,3	-7,9 ¹	-6,1	100,1	89,0	-11,1 ¹	-6,3	96,8
16	100,0	92,7	-7,3 ¹	-5,5	99,1	86,9	-12,2 ¹	-7,4	74,3
Étude PC									
TA systolique									
Placebo	152,8	154,6	1,8	-	NM	NM	-	-	-
4-16 mg/j en 1 prise	155,8	144,8	-11,0 ¹	-12,8	NM	NM	-	-	-
4-16 mg/j en 2 prises	151,8	140,4	-11,4 ¹	-13,2	NM	NM	-	-	-
TA diastolique									
Placebo	100,5	97,9	-2,6	-	NM	NM	-	-	-
4-16 mg/j en 1 prise	100,3	92,1	-8,2 ¹	-5,6	NM	NM	-	-	-
4-16 mg/j en 2 prises	99,5	90,9	-8,6 ¹	-6,0	NM	NM	-	-	-

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

Résultats relatifs à l'efficacité

Le **premier essai déterminant (rapport NP 32)** était une étude multicentrique de phase III, à double insu, contrôlée par placebo. Le but de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du périndopril erbumine (2 à 4 mg) administré une fois par jour 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 assignés au hasard au groupe périndopril et les 64 autres, au groupe placebo.

Le paramètre d'efficacité principal 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, observance inadéquate 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 paramètres d'efficacité secondaires 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 l'index cardiothoracique (C/T) à la radiographie thoracique.

En ce qui concerne le paramètre d'efficacité principal, le nombre (et le pourcentage) de patients ayant répondu au traitement a été de 56 % (34 sur 61) dans le groupe périndopril et

de 31 % (20 sur 64) dans le groupe placebo. 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 effets indésirables (EI) conduisant à l'arrêt de l'étude, du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs EI (plaintes formulées spontanément ou en réponse à des questions, 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 d'analyses laboratoire obtenus au début de l'étude.

Cette étude contrôlée par placebo à double insu de 3 mois a montré que le périndopril erbumine (de 2 à 4 mg 1 f.p.j. par voie orale) avait entraîné une diminution des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique légère à modérée qui recevaient un diurétique et un digitalique au départ. 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 11 Résultats relatifs à l'efficacité pour les paramètres d'évaluation principal et secondaires des études portant sur l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

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

EAI = ensemble d'analyse intégral; s = seconde

Le **second essai déterminant (rapport NP 5251)** intitulé « Étude du périndopril dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Une étude multicentrique de 6 mois à double insu comparant le périndopril et un placebo » était aussi une étude de phase III. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du périndopril erbumine, administré à raison de 2 à 4 mg 1 f.p.j. pendant 6 mois, chez 212 patients externes atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) qui étaient traités au départ par un diurétique, avec ou sans digitalique.

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

Le paramètre d'efficacité principal était la variation de la durée de l'épreuve d'effort. Les paramètres d'efficacité 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 de l'index cardiothoracique (C/T) à la radiographie thoracique, variation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG), débit cardiaque (DC), consommation maximale d'O₂ (VO₂max) 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 périndopril que dans le groupe placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative; la durée a augmenté respectivement de 84,4 (É.-T. : 126,4) et de 55,0 (É.-T. : 148,5) secondes ($p = 0,21$) dans l'analyse de la population traitée selon le protocole. La valeur de p était de 0,15 selon l'analyse de la population en intention de traiter.

L'évaluation de l'innocuité a été réalisée à partir du nombre de patients présentant des effets indésirables (EI) conduisant à l'arrêt de l'étude, du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs EI (plaintes formulées spontanément ou en réponse à des questions, 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 d'analyses laboratoire obtenus au début de l'étude.

Cette étude contrôlée par placebo à double insu de 6 mois menée auprès de 212 patients a montré que le périndopril erbumine (de 2 à 4 mg 1 f.p.j. par voie orale) avait entraîné une diminution des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique qui recevaient au départ un diurétique, avec ou sans digitalique. Cette amélioration a été clairement démontrée et était statistiquement significative chez les patients gravement atteints.

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

Résultats relatifs à l'efficacité

L'étude EUROPA a démontré que le périndopril réduisait significativement le risque relatif pour le paramètre d'efficacité principal composite (RRA = -1,9 %, [tableau 12](#)). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du périndopril sur le paramètre principal, avéré après environ 1 an de traitement, est devenu statistiquement significatif après 3 ans de traitement (figure 1). La réduction des tensions artérielles systolique et diastolique était supérieure de $4,9 \pm 16,3$ mmHg et de $22,4 \pm 8,7$ mmHg dans le groupe périndopril par rapport au groupe placebo durant toute l'étude (figure 2).

Tableau 12 – Paramètre principal et réduction du risque relatif

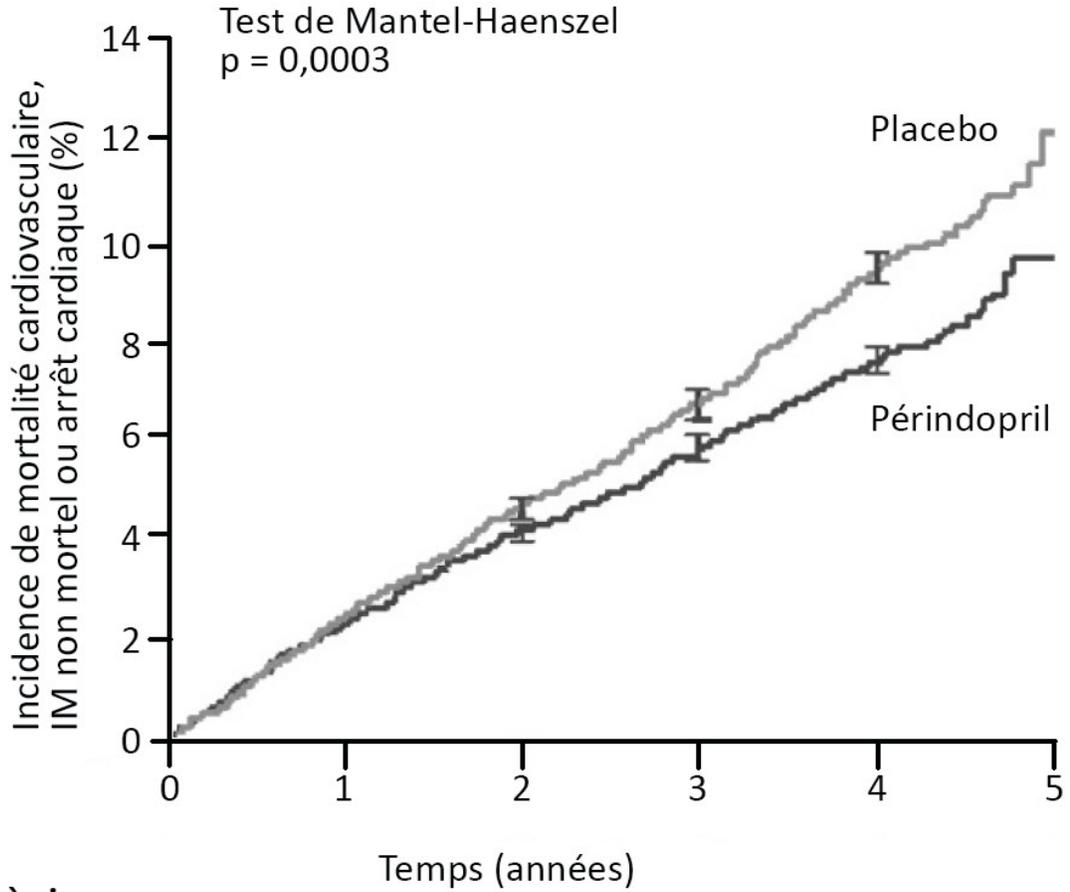
	Périndopril	Placebo	RRR	p
--	-------------	---------	-----	-----

	(N = 6110)	(N = 6108)	[IC à 95 %]	
Paramètre composite				
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal ou arrêt cardiaque	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % [9 à 29]	0,0003
Composantes du paramètre principal				
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

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

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour ce qui est du nombre de décès (375 dans le groupe périndopril et 420 dans le groupe témoin). Dix patients sont cependant décédés durant la phase préliminaire en mode ouvert de l'essai; sept de causes cardiovasculaires, y compris l'accident vasculaire cérébral. 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.

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).



Patients à risque

Placebo	6108	5943	5781	5598	4450	71
Périndopril	6110	5957	5812	5653	4515	64

Figure 1 - Temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation du paramètre principal

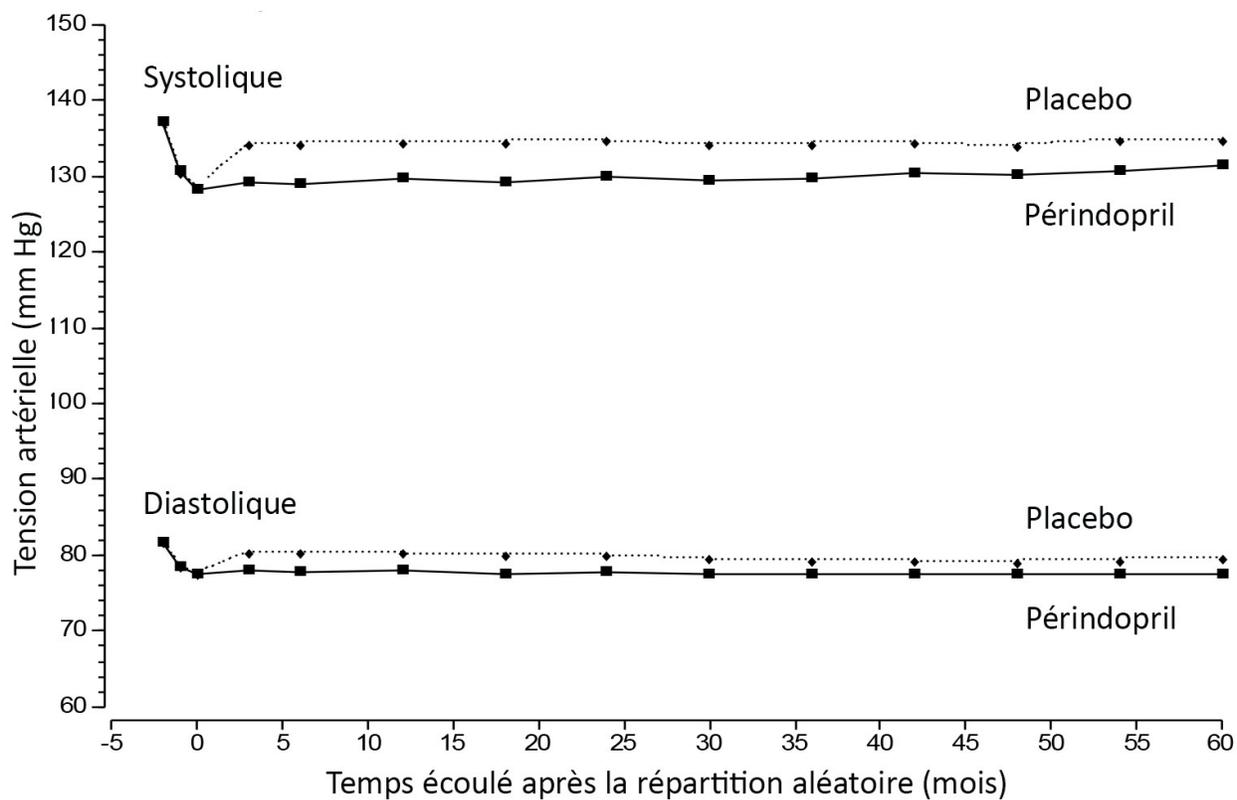


Figure 2 – Tension artérielle systolique et diastolique dans les groupes périndopril et placebo (période de traitement à double insu)

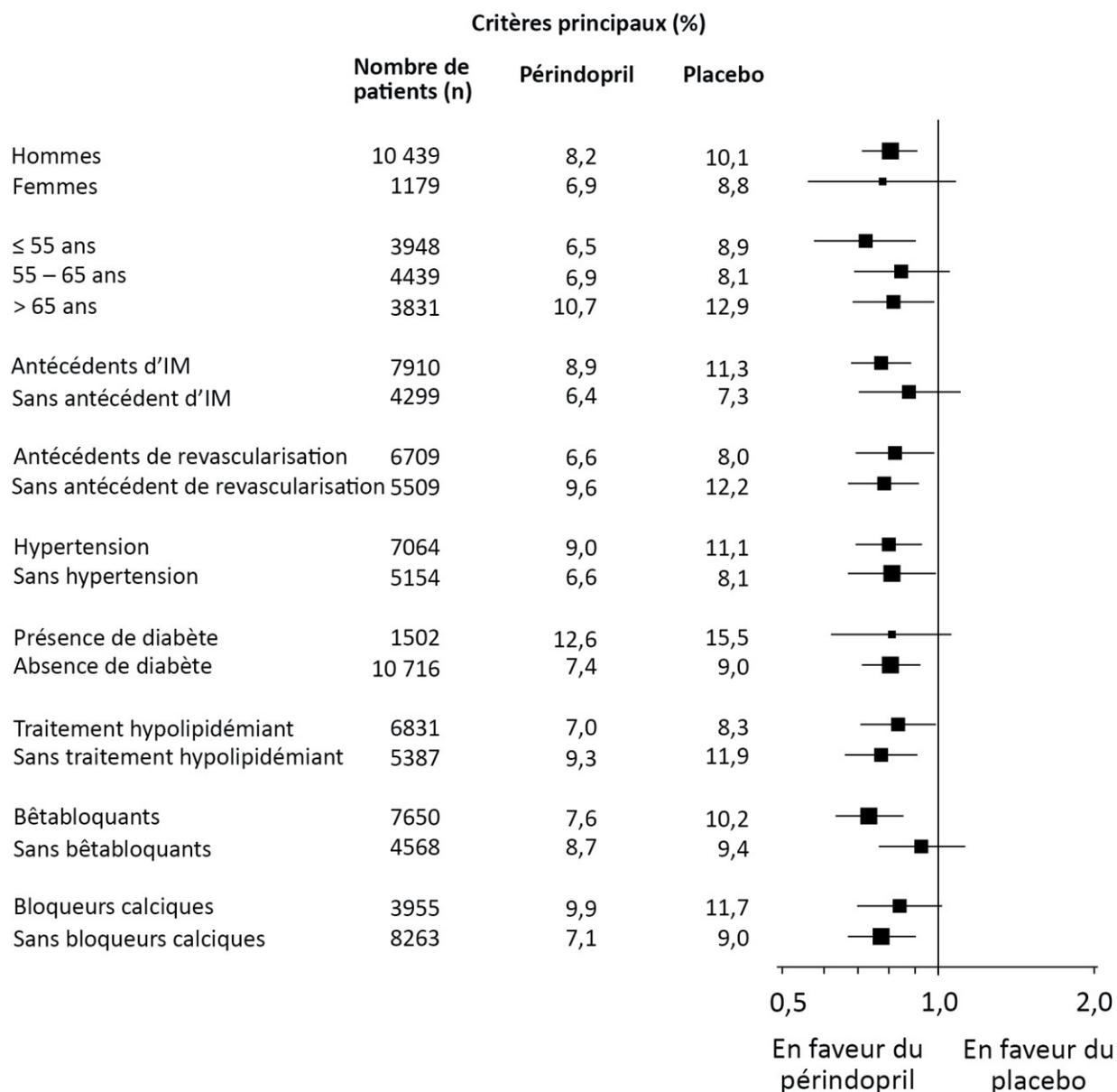


Figure 3 - Effet du traitement par le périndopril dans les sous-groupes prédéfinis

14.2 Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de périndopril à 8 mg — Teva-Perindopril (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hongrie) et Coversyl® (Servier Canada Inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à répartition aléatoire comprenant deux traitements administrés à l'insu en deux périodes et deux séquences chez des sujets de sexe féminin (non nubiles) et masculin (n = 24) en bonne santé et non fumeurs, ayant reçu à jeun une dose unique de 1 × 8 mg.

Périndopril (1 × 8 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	66,9 69,1 (26,1)	64,7 66,7 (24,7)	103,3	100,4 – 106,2
ASC _i (ng•h/mL)	67,7 70,0 (25,8)	65,7 67,6 (24,4)	103,2	100,4 – 106,0
C _{max} (ng/mL)	60,6 64,1 (32,3)	59,5 61,6 (25,1)	101,8	94,4 – 109,9
t _{max} [§] (h)	0,7 (0,5- 1,3)	0,7 (0,5- 2,0)		
t _½ [€] (h)	0,7 (13,8)	0,7 (11,8)		

* Comprimés Teva-Perindopril à 8 mg (Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Hongrie).

† Comprimés Coversyl® à 8 mg (Servier Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

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

Aucun cas de mortalité n'a été rapporté lors des études menées par voie orale chez le rat et la souris.

Les signes de toxicité observés chez les animaux traités par voie i.v. ont été les suivants :

- symptômes convulsifs et dyspnée grave chez la souris;
- activité accrue chez le rat;
- mort par arrêt respiratoire dans les minutes suivant l'injection.

Chez les chiens traités par voie orale avec des doses croissantes de périndopril erbumine, les effets suivants ont été observés (sans mortalité) : vomissements, diminution de l'activité, salivation et symptômes de tachycardie.

Études de toxicité chronique

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat (OFA)	3 mois	10 M + 10 F	Orale	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>
Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	Orale	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 ± 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. Femelles : aucune différence au cours de l'étude.</p> <p>Polydipsie marquée dans tous les groupes, accompagnée de polyurie, plus particulièrement chez les mâles. Consommation d'eau, comparativement au groupe témoin : Mâles : 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 la S5 Polydipsie réversible, tel que démontré par l'étude de recouvrement. Femelles : pas de différence significative entre les groupes traités et le groupe témoin. Augmentation de la consommation d'eau dans les groupes à 1 et 3 mg/kg/jour (+11 et +9 % respectivement) et baisse</p>

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					modérée de la consommation dans le groupe à dose plus forte (-2,8 %) de la S1 à la S26. Volume urinaire, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : +93 % 3 mg/kg/jour : +108 % 12 mg/kg/jour : +63 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : +49 % 3 mg/kg/jour : +59 % 12 mg/kg/jour : +17 %
					Chez les mâles : changements biochimiques liés aux troubles de la fonction rénale. Pendant toute la durée de l'étude : Urémie moyenne, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : +19% 3 mg/kg/jour : +226% 12 mg/kg/jour : +363%
					Femelles : 1 mg/kg/jour : +1.5% 3 mg/kg/jour : +8.7% 12 mg/kg/jour : +15 %
					Créatininémie moyenne, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : -0,8 % 3 mg/kg/jour : +17 % 12 mg/kg/jour : +27 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : -1,4 % 3 mg/kg/jour : -1,4 % 12 mg/kg/jour : +1,1 %
					Sodium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour: -2,9 % 3 mg/kg/jour: -3,9 % 12 mg/kg/jour: -2,9 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : -1,7 % 3 mg/kg/jour : -1,2 % 12 mg/kg/jour : +1,0 %
					Potassium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : +2,9 % 3 mg/kg/jour : +13,1 % 12 mg/kg/jour : +20 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : + 1,8 % 3 mg/kg/jour : + 1,5 % 12 mg/kg/jour : + 2,4 %
					Excrétion rénale moyenne de créatinine, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : +14 % 3 mg/kg/jour : +9,1 % 12 mg/kg/jour : +9,1 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : +1,3 % 3 mg/kg/jour : +19 % 12 mg/kg/jour : +6,3 %
					Excrétion rénale moyenne de sodium, comparativement aux groupes témoins :
					Mâles : 1 mg/kg/jour : +32 %
					Femelles : 1 mg/kg/jour : +6,5 %

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats																														
					<p>3 mg/kg/jour : -15 % 3 mg/kg/jour : +0,8 % 12 mg/kg/jour : -33 % 12 mg/kg/jour : -15 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de potassium, comparativement aux groupes témoins :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +48 % 1 mg/kg/jour : +43 % 3 mg/kg/jour : +30 % 3 mg/kg/jour : +44 % 12 mg/kg/jour : +18 % 12 mg/kg/jour : +15 %</p>																														
					<p>Augmentation de la fréquence de néphrite interstitielle et néphrite tubulaire.</p> <p>Néphrite interstitielle :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/16</td> <td>10/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Néphrite tubulaire :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3 mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/16</td> <td>5/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Augmentation de la masse des reins, particulièrement aux doses élevées (mâles : augmentation dans les groupes traités, comparativement au groupe témoin, de +6 %, +16 % et +15 % respectivement, statistiquement significatif dans les groupes avec les deux plus fortes doses; femelles : augmentation de +6 %, +4 % et +9 % respectivement dans les 3 groupes traités, statistiquement significatif dans le groupe à 12 mg/kg/jour).</p> <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.</p> <p>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.</p> <p>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																															
					<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</p>																														

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					<p>cholestérol sanguin total ont été de +15 % et +19 % comparativement au groupe témoin). 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 témoins : 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 % 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 fréquent dans les poumons des animaux traités : Témoin 1 mg/kg/jour 3 mg/kg/jour 12 mg/kg/jour Mâles 0 2/15 13/16 13/15 Femelles 4/15 9/15 11/15 13/15</p>
Rat (Fischer 344)	18 mois	20 M + 20 F	Orale	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>

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					<p>L'étude histologique a confirmé la présence de lésions rénales avec des signes de néphropathie chronique aux doses élevées.</p> <p>Anémie observée (hémoglobine : mâles : une réduction significative a été observée chez les animaux traités comparativement au groupe témoin, soit -3 % à partir de la S52, de 6 % à -8 % et de -3 % à -9 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : la réduction a été significative [-5 %] seulement dans le groupe à la plus forte dose).</p>
Rat (Wistar)	14 semaines	S- : 7 groupes de 18 M N : 5 groupes de 12 M S+ : 5 groupes de 12 M	Orale	S- : 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 N et S+ : 0; 4; 8; 16; 32	<p>S- : symptômes rénaux à partir de 2 mg/kg.</p> <p>S+ : 32 mg/kg n'a produit aucun effet rénal majeur même suite à l'analyse histologique.</p> <p>La réversibilité des effets a été améliorée par un retour à une diète normosodée.</p>
Singe (macaque de Buffon)	3 mois	3 M + 3 F	Orale	0; 0,5; 2,5; 10	<p>Tous les groupes : perte d'appétit.</p> <p>Groupe à plus forte dose seulement : diminution du poids comparativement au poids avant le traitement (chez les mâles, perte de poids variant de -21,9 % à +5,2 % dans le groupe témoin et de -6,3 % à -12,2 % dans le groupe traité; 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).</p> <p>L'examen histologique (les reins et le foie particulièrement) a seulement révélé des anomalies dues aux agents infectieux.</p>
Singe (macaque de Buffon)	1 an	6 M + 6 F (groupes témoins et à dose élevée) 4 M + 4 F (groupes à dose faible et à dose modérée)	Orale	0; 1; 4; 16	<p>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 d'une diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement ont été jugés mineurs et seule la réduction de poids chez les 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).</p>
Singe (macaque de Buffon)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel	2 M + 2 F (témoin) 4 M + 4 F (traité)	Orale	Dose initiale de 100 mg	<p>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.</p>

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupe témoin et groupe à dose élevée) 4 M + 4 F (autres groupes)	Orale	0; 1; 5; 25	Variations pondérales (sur toute la période de traitement, comparativement aux groupes témoins, 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 tension artérielle, particulièrement la tension artérielle diastolique à la dose élevée. Sur toute la période de traitement, la chute moyenne de la TAD (mesurée en mmHg) comparativement aux groupes témoins a été : 1,5 h après l'adm. 24 h après l'adm. Mâles - 22 % -17 % Femelles -23 % -17 %

S- : diète à faible teneur en sodium; N : diète à teneur normale en sodium; S+ : diète à forte teneur en sodium; TAD : tension artérielle diastolique

Carcinogénicité

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé au cours de l'étude de 104 semaines menée sur des souris B₆C₃F₁ traitées par des doses orales de périndopril erbumine à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé au cours de l'étude de 104 semaines menée sur des rats Fischer 344 traités par des doses orales de périndopril erbumine à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour.

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.

Génotoxicité

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

Toxicité relative à la reproduction et au développement

Études de fertilité

Les études ont été menées sur le périndopril erbumine administré par voie orale. Les études déterminantes sont présentées dans les tableaux suivants.

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Résultats
Rat (Wistar)	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10 M : 80 jours avant l'accouplemen t jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplemen t jusqu'au 7 ^e j de gestation	Orale	Mâles : réduction de la croissance sans altération de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin était de -30 %, -36 %, -35 % respectivement dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour. 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 % respectivement dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour. 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 %).

				Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.
Rat (Wistar)	30 M + 30F	0; 1; 2; 4 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 20 ^e j de gestation ou jusqu'à la mise bas.	Orale	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % respectivement dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour, 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 respectivement de 0,97 et de 0,93, 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 fréquence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 %, respectivement, dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour, 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 la G₁ était plus élevé à la 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 de 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoins; le taux de mortalité entre les J1 et J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 % et 5,4 % dans les groupes à 1, 2 et 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin), et leur croissance et leur développement physique ont été retardés. Ces changements n'ont pas eu d'effet sur la capacité de reproduction de la G₁, la gestation des femelles de la G₁ et les caractéristiques des petits de la G₂.</p>

G = génération
J = jour

Études de tératogénéicité

Espèce	Nbre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Résultats
Souris (NRMI)	De 31 à 37 F inséminées	0; 1; 4,5; 20 Du 6 ^e au 15 ^e j de gestation	Orale	Mise à part une baisse légère, mais non significative, du 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 tératogénéicité n'a été observée.
Rat (Wistar)	25 F traitées	0; 1; 4; 16 Du 6 ^e au 7 ^e j de gestation	Orale	<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, respectivement, dans les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, soit +567 %, +733 % et +550 % comparativement au groupe témoin; durant la seconde semaine de traitement, l'augmentation de la 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 fréquence 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 % et 21,1 % dans les 3 groupes traités respectivement, comparativement à 11,6 % dans le groupe témoin).</p>

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Résultats
Lapin (Néo-Zélandais)	Groupe témoin T ₁ : 18 F Groupe témoin T ₂ : 27 F Traités : 18 F 27 F 24 F	Eau sans NaCl : 0 Eau avec NaCl à 0,9 % : 0 0,5 1,5 5,0 Du 6 ^e au 18 ^e j de gestation	Orale	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 gravides 12 F gravides 12 F gravides 12 F gravides	0 1 4 16 Du 20 ^e au 50 ^e j de gestation	Orale	Deux 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.

Le périndopril n'a pas eu d'effets tératogènes dans les études menées sur des rats, des souris, des lapins et des macaques de Buffon gravides. En 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'humain (adulte de 50 kg). En mg/kg, ces multiples représentent 60 fois (chez les souris), 3750 fois (chez les rats), 150 fois (chez les lapins) et 50 fois (chez les macaques de Buffon) la dose maximale recommandée chez l'humain.

Études postnatales

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Résultats
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 F accouplées/ groupe	0 1 2 3 1 fois/jour 7 jours/semaine Du 15 ^e j après l'accouplement au 21 ^e j après l'accouchement	Orale	<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 Du 17 ^e j de gestation jusqu'au sacrifice	Orale	<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 % et -18 % comparativement au groupe témoin) et un gain de poids (c.-à-d. -3,7 g et +1,6 g respectivement dans les groupes traités, comparativement à +9,1 g dans le groupe témoin).</p> <p>À la dose la plus élevée, une dystocie a causé la mort de 4 F durant la parturition. Les 3 doses ont réduit de façon significative le nombre de nouveau-nés (c.-à-d. à la naissance, le taux de mortalité était de 0,4 % chez les nouveau-nés des femelles du groupe témoin et de 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 rats de la G₁ soit demeuré inchangé.</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 de la G₀ (c.-à-d. un gain de poids de +36,9 g, +24,2 g, +17,3 g et +8,4 g respectivement dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, soit de -34 %, -53 % et -77 %, comparativement au groupe témoin), et pour les petits de la G₁ (c.-à-d. un gain pondéral durant cette période de +35,5 g, +36,1 g, +28,6 g et +22,8 g respectivement dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, soit de +1,7 %, -19 %, -36 %, comparativement au groupe témoin), avec une augmentation de la mortalité postnatale (c.-à-d. que l'indice de viabilité à la fin du traitement était de 0,95, 0,87, 0,79 et 0,43 respectivement dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour). À la dose la plus forte, il y a eu un retard du développement physique et comportemental chez les petits de la G₁ (c.-à-d. que le pourcentage de succès pour le test de détachement du pavillon de l'oreille sur LA2 était de 56 %, 24,5 % et 0 % respectivement chez le groupe témoin et les groupes à 1 et 16 mg/kg/jour), une réduction de la fertilité des mères de la 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 % respectivement dans les groupes à 4 et 16 mg/kg/jour), la présence de polyurie chez les animaux de la 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 de la 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; fréquence de reins en éponge de 20 % chez les mâles et de 15 % chez les femelles dans le groupe à la plus forte dose). Cependant, tous ces effets ont disparu dans la G₂.</p>

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Résultats
Rat (Wistar)	2 groupes : 8 F accouplées 18 F accouplées	0 16 Teneur en sodium dans la nourriture des rats : 1,9.g.kg ⁻¹ 1 fois/jour 7 jours/semaine Du 17 ^e j de gestation jusqu'au sacrifice des mères	Orale	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 %), elle est devenue similaire à celle des témoins durant la période de lactation. Le nombre moyen de petits par portée était plus faible (c.-à-d. 12,8 % par femelle dans le groupe témoin comparativement à 11,2 % dans le groupe traité) et le taux de mortalité postnatale était 10 fois plus élevé, bien que le poids et la production d'urine des petits de la G ₁ aient été normaux et que les lésions rénales observées aient été les mêmes que ce qu'on observe normalement chez cette lignée de rat.

G = génération

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro*

Le périndopril s'est révélé être un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tant dans le plasma que dans les tissus. Le périndoprilate, la forme diacide du périndopril, a fait preuve d'un plus grand pouvoir d'inhibition de l'activité de l'ECA que le périndopril ($IC_{50} = 2 \times 10^{-9}M$ et $800 \times 10^{-9}M$, respectivement). Les diacides actifs du périndopril (périndoprilate) et du ramipril (ramiprilate) ont démontré un potentiel inhibiteur similaire envers l'enzyme de conversion plasmatique chez le 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*

On a évalué *in vivo* l'inhibition de l'ECA dans le plasma par suite de l'administration orale de périndopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux (i.v.) d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le périndopril a produit une réduction dépendante de la dose (34 % à 0,1 mg/kg; 60 % à 0,3 mg/kg et 92 % à 1 mg/kg) de la réponse 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 périndopril (1, 4 ou 8 mg/kg par voie orale) 1 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 périndopril 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'humain, des doses uniques de périndopril (4 à 8 mg/jour) ont produit une inhibition de 80 % de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec une inhibition de 40 à 60 % persistant 24 heures après l'administration de la dose. L'administration de doses multiples de périndopril à des humains pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) a confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et a révélé que le médicament provoque des diminutions correspondantes de l'angiotensine II, avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}COVERSYL® (Comprimés, 2 mg, 4 mg et 8 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 264109, Servier Canada Inc., 21 octobre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-PERINDOPRIL

Comprimés de périndopril erbumine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-PERINDOPRIL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-PERINDOPRIL**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-PERINDOPRIL ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La prise de TEVA-PERINDOPRIL durant la grossesse peut provoquer des lésions chez le bébé, voire causer sa mort.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par TEVA-PERINDOPRIL, cessez de prendre le médicament et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

À quoi TEVA-PERINDOPRIL sert-il?

TEVA-PERINDOPRIL est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'hypertension (**tension artérielle élevée**) légère ou modérée;
- traiter l'**insuffisance cardiaque** légère ou modérée, en association avec d'autres médicaments;
- **diminuer le risque de crise cardiaque** chez les patients atteints d'hypertension et/ou chez les patients qui ont eu une crise cardiaque et sont atteints d'un type particulier de maladie cardiaque (coronaropathie).

Comment TEVA-PERINDOPRIL agit-il?

TEVA-PERINDOPRIL fait partie d'une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui se termine par « PRIL ». TEVA-PERINDOPRIL agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter la circulation du sang, ce qui aide à diminuer la tension artérielle. Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVA-PERINDOPRIL tous les jours, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de TEVA-PERINDOPRIL?

Ingrédient médicinal : Périndopril erbumine

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-PERINDOPRIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de : 2 mg, 4 mg (sécables) et 8 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-PERINDOPRIL si :

- vous êtes allergique au périndopril erbumine ou à l'un ou l'autres des ingrédients non médicinaux de TEVA-PERINDOPRIL (voir [Quels sont les ingrédients de TEVA-PERINDOPRIL?](#));
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) 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;
- en l'absence de cause connue (œdème de Quincke idiopathique);
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire (risque accru de réaction allergique se transmettant dans la famille);
- vous prenez un médicament contre l'insuffisance cardiaque qui contient l'association sacubitril/valsartan. La prise de TEVA-PERINDOPRIL avec l'association sacubitril/valsartan augmente le risque de réaction allergique grave (œdème de Quincke). Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de commencer à prendre TEVA-PERINDOPRIL;
- vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie rénale et vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez. TEVA-PERINDOPRIL passe dans le lait maternel;
- vous êtes intolérant(e) au lactose (car TEVA-PERINDOPRIL contient du lactose) ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
- vous êtes sous dialyse ou tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, TEVA-PERINDOPRIL pourrait ne pas vous convenir;
- vous présentez un rétrécissement des vaisseaux sanguins au niveau de l'un ou des deux reins (sténose de l'artère rénale).

Avant de prendre TEVA-PERINDOPRIL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents de réaction allergique (œdème de Quincke);
- vous êtes d'origine africaine;
- vous avez subi une désensibilisation aux piqûres d'abeille ou de guêpe récemment ou allez en subir une prochainement;
- vous présentez l'un ou l'autre des problèmes de santé ci-dessous :
 - rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaques;
 - problème de foie;
 - tension artérielle basse;
 - lupus érythémateux disséminé (LED), maladie auto-immune pouvant affecter de nombreuses parties de l'organisme;
 - maladie de peau appelé *sclérodermie* (durcissement ou épaissement de la peau);
 - aldostéronisme primaire (affection au cours de laquelle le corps libère une hormone – appelée *aldostérone* – en trop grande quantité);
- vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments ci-dessous :
 - médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle :
 - aliskirène
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), reconnaissables au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « SARTAN »;
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril), pour traiter l'insuffisance cardiaque;
 - médicaments pour le traitement du cancer ou la prévention du rejet d'organe après une transplantation, comme par exemple le temsirolimus, l'évérolimus ou le sirolimus. Ces médicaments peuvent faire augmenter le risque de réaction allergique (œdème de Quincke).
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV], reconnaissables au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « GLIPTINE »);
 - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines, tels que :

- allopurinol – utilisé pour traiter la goutte (un type d'arthrite);
- procainamide – utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers;
- vous suivez un régime alimentaire pauvre en sel;
- vous êtes sous hémodialyse;
- vous êtes déshydraté(e) ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- vous êtes à risque d'hyperkaliémie (taux de potassium élevé dans le sang). L'hyperkaliémie est un état grave qui peut survenir si vous prenez :
 - des succédanés de sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium;
 - des diurétiques d'épargne potassique (un type de médicament pour éliminer l'eau qui favorise la rétention du potassium dans le corps), tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride;
 - d'autres médicaments susceptibles de faire augmenter les taux de potassium sanguin, comme le triméthoprime, qui est un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes;
 - vous recevez des sels d'or (aurothiomalate de sodium) par injection;
- vous êtes sous aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), traitement servant à abaisser les taux de cholestérol dans le sang.

Autres mises en garde pertinentes

TEVA-PERINDOPRIL peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Réaction allergique/Œdème de Quincke** : Des réactions allergiques (œdème de Quincke) causant une enflure des tissus sous-cutanés, touchant parfois le visage et la gorge, ont été observées chez des personnes prenant TEVA-PERINDOPRIL. Ces réactions peuvent se produire n'importe quand pendant le traitement et peuvent mettre la vie en danger. Dans de très rares cas, ces réactions ont causé le décès. Si vous faites une réaction allergique, cessez de prendre TEVA-PERINDOPRIL et obtenez une aide médicale d'urgence.
- **Hypotension (tension artérielle basse)** : Vous pourriez être étourdi(e) ou avoir une sensation de tête légère :
 - au cours des premiers jours suivant le début du traitement par TEVA-PERINDOPRIL ou lors d'une augmentation de la dose;
 - lorsque vous faites de l'exercice;
 - par temps chaud.

Si cela se produit, étendez-vous. Si vous vous évanouissez, cessez de prendre TEVA-PERINDOPRIL et communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, tels que TEVA-PERINDOPRIL, peuvent causer les effets suivants :
 - neutropénie/agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs);
 - thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes sanguines);
 - anémie (faible quantité de globules rouges).
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)** : TEVA-PERINDOPRIL peut provoquer une diminution du taux de sucre dans le sang des patients qui :
 - sont atteints de diabète et prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline;
 - souffrent de problèmes rénaux.

Vous devez surveiller votre glycémie de près, en particulier au cours du premier mois du traitement par TEVA-PERINDOPRIL.

Pour plus d'information sur ces effets et sur les autres effets secondaires graves, consultez la section [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#).

Toux : Une toux sèche et persistante pourrait survenir pendant le traitement par TEVA-PERINDOPRIL. En général toutefois, cet effet disparaît à l'arrêt du traitement ou lorsque la dose de TEVA-PERINDOPRIL est réduite. Si vous éprouvez ce symptôme, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Augmentation de la sensibilité de la peau au soleil : La prise de TEVA-PERINDOPRIL peut rendre la peau plus sensible au soleil. Vous devez donc limiter votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) avant de sortir, et portez des vêtements qui vous protégeront du soleil.

Chirurgie : Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), mentionnez au professionnel de la santé que vous prenez TEVA-PERINDOPRIL, car une chute soudaine de votre tension artérielle pourrait se produire pendant l'anesthésie générale.

Analyses sanguines : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des tests de sang avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-PERINDOPRIL, puis pendant le traitement, afin de vérifier :

- vos taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes;
- que votre foie et vos reins fonctionnent adéquatement;
- votre taux de potassium sanguin.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-PERINDOPRIL :

- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels que :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
 - produits contenant de l'alisquirène
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
 - bêtabloquants
- Médicaments susceptibles de faire augmenter les taux de potassium sanguins, tels que :
 - diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérene ou amiloride)
 - suppléments de potassium
 - les succédanés de sel contenant du potassium
 - l'héparine – utilisée pour fluidifier le sang, afin de prévenir la formation de caillots
 - la cyclosporine et le tacrolimus – médicaments qui agissent sur le système immunitaire
 - les autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium (p. ex. médicaments renfermant du triméthoprime)
- Allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte
- Médicaments utilisés pour le traitement du diabète, notamment :
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine
 - l'insuline
 - les autres antidiabétiques oraux
- Sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- Baclofène, utilisé pour aider certains muscles du corps à se relâcher
- Estramustine, utilisée pour le traitement du cancer de la prostate
- Médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – p. ex. l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib –, utilisés pour réduire la douleur et l'enflure
- Digoxine, médicament pour le cœur

- Traitements extracorporels (au cours desquels un appareil retire le sang du corps, le filtre, puis le réintroduit dans les vaisseaux après l'avoir nettoyé), comme entre autres :
 - la dialyse ou l'hémofiltration, procédé qui permet, grâce à des membranes en polyacrylonitrile, d'éliminer les déchets de l'organisme à la place de vos reins
 - l'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), traitement qui élimine le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- Gentamicine (un antibiotique)
- Médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de troubles mentaux, comme la schizophrénie et la dépression, p. ex. :
 - le lithium
 - les médicaments de la classe des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine et la nortriptyline
 - les médicaments de la classe des antipsychotiques tels que la clozapine, la rispéridone, le pimozide, l'amisulpride et l'halopéridol
- Anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur durant la chirurgie
- Médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offerts en association avec le valsartan, utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque
- Sirolimus, évérolimus, temsirolimus et autres médicaments de la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes après une transplantation)
- Certains médicaments en vente libre connus pour augmenter la tension artérielle, notamment les agents utilisés pour :
 - maîtriser l'appétit
 - l'asthme
 - traiter le rhume et la toux
 - traiter les allergies (comme le rhume des foins)
 - traiter les problèmes de sinus

Utilisation du médicament

- Prenez TEVA-PERINDOPRIL :
 - exactement comme il vous a été prescrit;
 - environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin, avant de manger mais avec un verre d'eau.
- Avalez le comprimé entier. Vous pouvez briser le comprimé de 4 mg en deux, selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé et vous-même déterminerez la dose qui convient le mieux à vos besoins.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-PERINDOPRIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Effets secondaires possibles de TEVA-PERINDOPRIL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-PERINDOPRIL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Étourdissements
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux (souvent décrite comme étant sèche et irritante généralement aggravée la nuit ou en position couchée)
- Infection des voies respiratoires supérieures (symptômes incluant l'écoulement nasal et le mal de gorge)
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Maux de tête, tintement d'oreilles
- Douleur abdominale, perte d'appétit, nausées, mauvaise digestion, diarrhée, altération du sens goût, sécheresse buccale
- Douleur au dos
- Perte du goût ou goût métallique dans la bouche
- Crampes ou douleurs musculaires
- Problèmes de sommeil (difficulté à dormir, endormissement ou somnolence)
- Photosensibilité (sensibilité à la lumière solaire) : démangeaisons et rougeurs de la peau après une exposition au soleil
- Troubles de la vue (vision double, vue brouillée, etc.)
- Sécheresse buccale
- Fièvre
- Transpiration excessive
- Chutes
- Picotement de la peau
- Bouffées de chaleur

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hyperkaliémie (quantité excessive de potassium dans le sang) : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		√	
Hypotension (tension artérielle basse) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
Toux persistante		√	
PEU FRÉQUENT			
Œdème de Quincke et réaction allergique grave : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes			√

génitaux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du tube digestif causant des douleurs stomacales, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.			
Troubles sanguins : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux, ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse, apparition de petits points pourpres ou rouges sous la peau.		v	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou formation d'un caillot de sang dans le cerveau) : Engourdissement soudain, faiblesse ou picotement touchant le visage, le bras ou la jambe, d'un côté du corps en particulier, maux de tête soudains, vue brouillée, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, troubles de compréhension, troubles de la démarche ou perte de l'équilibre.			v
Douleur à la poitrine		v	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires.		v	
Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans l'organisme) : Enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur ou de raideur, impression d'avoir mal partout.	v		
Dysfonction érectile : Incapacité d'avoir ou de	v		

maintenir une érection.			
Problèmes rénaux : Variation de la fréquence des mictions (le fait d'uriner), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		v	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Sensation de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite et froide, transpiration, indigestion, anxiété, impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			v
Autre déséquilibre électrolytique (quantité trop faible ou trop élevée de minéraux essentiels tels que sodium, calcium et potassium) : Faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.		v	
Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort ou qui palpite) : Battements sautés, battements trop rapides ou trop forts, flutter rapide.		v	
Pemphigoïde/Pemphigus : Formation de cloques de taille variable sur la peau.			v
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problème rénal grave) : Confusion, démangeaison ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, mictions moins fréquentes ou absentes, prise de poids.			v
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) : Urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et crises épileptiques (convulsions)		v	
Aggravation du psoriasis			

(maladie chronique de la peau) : Formation de plaques rouges, prurigineuses et écailleuses sur la peau.		v	
TRÈS RARE			
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : Formation de plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, pouvant présenter une ampoule ou une croûte au centre et possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres, de démangeaisons ou d'une sensation de brûlure légères.			v
Problèmes hépatiques (touchant le foie) : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		v	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées et vomissements, abdomen sensible au toucher.			v
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées graves) : Toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur, boursouffure et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou ganglions enflés, douleur articulaire, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée.			v
FRÉQUENCE INCONNUE			
Phénomène de Raynaud (épisode de réduction de la circulation sanguine) : Sensation de froid dans les doigts et les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piqûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau, qui devient blanche puis passe au bleu.		v	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C – 30 °C).
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-PERINDOPRIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 7 avril 2023