

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE

Périndopril erbumine et indapamide en comprimés

Comprimés, 2 mg / 0,625 mg, 4 mg / 1,25 mg et 8 mg / 2,5 mg, pour administration orale

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

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
07 mars 2018

Date de révision :
09 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271176

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
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).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	21
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)).....	21
7.1.5 Patients diabétiques	21
7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique.....	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1 Aperçu des effets indésirables	22

8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	23
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques	26
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	27
8.5	Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit ..	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	30
9.3	Interactions médicament-comportement	31
9.4	Interactions médicament-médicament.....	31
9.5	INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT.....	44
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	44
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	44
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	44
10.1	Mode d'action.....	44
10.2	Pharmacodynamie	45
10.3	Pharmacocinétique.....	46
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	49
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		51
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14	ESSAIS CLINIQUES	52
14.1	Essais cliniques par indication.....	52
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	62
15	MICROBIOLOGIE	65
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	65
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	77
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		78

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) à 2 mg / 0,625 mg est indiqué pour le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg et APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) à 8 mg / 2,5 mg sont indiqués pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association convient.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) à 4 mg / 1,25 mg et APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) à 8 mg / 2,5 mg ne sont pas indiqués comme traitement initial. Les patients à qui on a commencé à administrer le périndopril et l'indapamide simultanément peuvent développer une hypotension symptomatique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Traitement concomitant par un IECA et un diurétique](#)).

La posologie de chaque médicament pris séparément doit être ajustée selon les besoins du patient. Si l'association à dose fixe correspond aux posologies ainsi déterminées, l'utilisation d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg ou d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg peut se révéler plus commode pour le patient. Si un ajustement posologique est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer chaque médicament séparément (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée dans ces conditions.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide n'ont pas été établies chez l'enfant. On ne recommande donc pas l'utilisation de ces médicaments dans ce groupe d'âge.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Bien que la réponse de la tension artérielle et le profil d'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide aient été comparables chez les patients âgés de > 65 ans et les patients plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] = 30 à 59 mL/min/1,73 m²).

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit;
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides;
- Chez les patients présentant un angio-œdème héréditaire/idiopathique ou des antécédents d'angio-œdème liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (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 méthode contraceptive appropriée (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#));
- Chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#));
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²);
- Chez les patients atteints d'hypokaliémie;
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave;
- Chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique;
- Association avec des médicaments antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- Chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit total en lactase car APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#));
- Association avec le sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème. Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant d'instaurer le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE;
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Fonction rénale](#), et [9.4 Interactions médicament- médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les IECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- Chez les patients qui doivent subir des traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));

- Chez les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les IECA peuvent causer des lésions au fœtus, et même entraîner sa mort.
- Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être interrompu dès que possible.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) doit être personnalisée. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients âgés et en cas d'insuffisance rénale.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg et APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg ne sont pas destinés à être utilisés comme traitement initial, et la dose doit être déterminée au moyen d'un ajustement posologique de chaque composant.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertenseur récent, du degré d'augmentation de la tension artérielle et de la restriction sodée. La posologie des autres antihypertenseurs utilisés avec APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE devra peut-être être ajustée. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du périndoprilate.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de ce médicament chez les enfants.

4.4 Administration

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être pris une fois par jour, de préférence le matin, avant un repas (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg : 1 comprimé par jour en une seule dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée, on peut augmenter la dose à 2 comprimés APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg en une seule dose ou à 1 comprimé APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg ou APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg : une fois que la posologie de chaque composant a été bien ajustée selon les besoins du patient, APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg ou APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg (1 comprimé par jour) peut être utilisé si les doses ajustées et le schéma posologique peuvent être obtenus avec l'association à dose fixe (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées

Le traitement doit être instauré après avoir évalué la réponse de la tension artérielle et la fonction rénale.

Insuffisance rénale

L'utilisation d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30 à 59 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit commencer le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg ou APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg aux posologies individuelles adéquates de chaque composant de l'association administré séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car la possibilité d'une plus grande sensibilité ne peut être écartée dans ce groupe d'âge.

Chez les patients dont le DFG est ≥ 60 mL/min/1,73 m², aucune modification posologique n'est nécessaire. Le suivi médical habituel comprendra une surveillance fréquente des taux de potassium et de créatinine.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Les événements indésirables les plus probables en cas de surdose d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE sont une hypotension accompagnée de nausées, de vomissements, de crampes, d'étourdissements, de somnolence, de confusion mentale et d'une polyurie ou d'une oligurie susceptible d'évoluer vers l'anurie. Un déséquilibre hydroélectrolytique peut également avoir lieu.

La première mesure à prendre consiste à éliminer rapidement de l'organisme la portion d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE ingérée au moyen d'un lavage gastrique ou de charbon activé. On doit ensuite rétablir l'équilibre hydroélectrolytique.

En cas d'hypotension marquée, le patient doit être placé en position couchée, la tête plus basse que le reste du corps. Au besoin, on doit lui administrer une perfusion intraveineuse (i.v.) de chlorure de sodium à 0,9 % ou utiliser une autre méthode d'expansion du volume, quelle qu'elle soit.

Le péridoprilate, la forme active du péridopril, peut être éliminé par dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 2 mg / 0,625 mg 4 mg / 1,25 mg et 8 mg / 2,5 mg (péridopril erbumine / indapamide)	Lactose anhydre et stéarate de magnésium

Formes pharmaceutiques

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg : comprimés blancs ou blanc cassé, biconvexes et en forme de capsule, portant l'inscription « A | A » d'un côté et l'inscription « P | I » de l'autre.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg : comprimés blancs, biconvexes et en forme de capsule, portant l'inscription « 4 / 1.25 » d'un côté et « APO » de l'autre.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg : comprimés blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « 8 / 2.5 » de l'autre.

Conditionnement

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg est également offert en bouteilles de 100 comprimés.
APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg est également offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Angio-œdème de la tête et du cou

Des cas d'angio-œdème mettant la vie en danger ont été signalés lors de l'utilisation d'IECA. L'incidence globale de cet effet indésirable est d'environ 0,1 à 0,2 %. L'étiologie ne serait pas immunogène et pourrait être liée à une intensification de l'activité de la bradykinine. En général, l'angio-œdème est un œdème qui ne prend pas le godet et qui touche la muqueuse cutanée et le tissu sous-cutané.

Des cas d'angio-œdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés chez des patients traités par des IECA, y compris le périndopril. L'angio-œdème, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être mortel. Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte survient, l'administration d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être interrompue immédiatement et le patient doit être traité de façon appropriée, conformément aux soins médicaux acceptés, et faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que l'enflure ait disparu. Dans les cas où l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes.

Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'angio-œdème peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies respiratoires; on doit administrer rapidement un traitement approprié (y compris, sans s'y limiter, 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1 000 et de l'oxygène) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement de l'angio-œdème évolutif doit être agressif. Si le traitement médicamenteux ne permet pas d'obtenir une réponse rapide, on doit utiliser des méthodes mécaniques pour assurer la perméabilité des voies respiratoires avant qu'un œdème massif complique l'intubation orale ou nasale.

Les patients qui répondent au traitement médicamenteux doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison d'un possible phénomène de rebond. L'apparition d'un angio-œdème associé à l'utilisation d'IECA pourrait prendre des semaines, voire des mois.

Les patients peuvent présenter plusieurs épisodes d'angio-œdème espacés par de longs intervalles sans symptômes. L'angio-œdème peut s'accompagner ou non d'urticaire. On a observé que l'incidence d'angio-œdème associé aux IECA était plus élevée chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.

Certains rapports indiquent que le passage à un autre IECA pourrait être suivi d'une récurrence de l'angio-œdème. Compte tenu de la gravité potentielle de cet événement rare, on ne doit pas administrer d'autres IECA aux patients qui ont des antécédents d'angio-œdème (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non lié à un traitement par un IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-4 et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-4 (p. ex. sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent être exposés à un risque accru d'angio-œdème (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par un IECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-4 ou de l'endopeptidase neutre, ou vice versa (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des IECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (s'accompagnant ou non de nausées ou de vomissements). Dans certains cas, les patients n'avaient pas d'antécédents d'angio-œdème du visage et les taux d'estérase C-1 étaient normaux.

L'angio-œdème a été diagnostiqué au moyen d'examens, notamment par tomographie par ordinateur ou échographie abdominale, ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par l'IECA. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous IECA présentant des douleurs à l'abdomen.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfamides ou les dérivés des sulfamides peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien s'accompagnant d'une anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une baisse de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire aiguë survenant habituellement quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue. Le premier traitement est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un traitement

médical ou chirurgical rapide pourrait être nécessaire si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

Le péridopril peut causer une hypotension symptomatique. Lors d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis, le péridopril a été associé à la survenue d'une hypotension chez 0,3 % des patients atteints d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont par ailleurs été signalés chez 0,8 % des patients. L'hypotension est plus probable après l'administration de la première ou de la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci, de même que chez les patients présentant une déplétion volémique causée par un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou une insuffisance rénale. La déplétion volémique ou sodique doit être corrigée avant l'instauration du traitement par le péridopril (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale ou une insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale associée, l'administration d'IECA peut provoquer une chute excessive de la tension artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, une oligurie ou une azotémie évolutive et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë ou la mort (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

En raison du risque de chute de la tension artérielle chez les patients, on doit entreprendre le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE sous surveillance médicale très étroite, et les patients doivent être suivis de près pendant les 2 premières semaines du traitement.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration d'autres doses, généralement sans difficulté, une fois que la tension artérielle a augmenté grâce à l'expansion du volume. En cas de réapparition de l'hypotension, le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être interrompu.

Sténose aortique ou de la valvule mitrale/cardiomyopathique hypertrophique

À l'instar d'autres IECA, APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une sténose de la valvule mitrale et une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, comme une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique. Certaines données théoriques laissent supposer que les patients atteints de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement par des vasodilatateurs, y compris des IECA, étant donné que chez ces patients, la diminution de la postcharge est moins prononcée. Les vasodilatateurs peuvent avoir tendance à faire chuter la tension diastolique et donc la pression coronarienne, sans entraîner de réduction

concomitante de la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données probantes montrent que l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), comme le composant énalapril erbumine d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), en concomitance avec de l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE 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'IECA, y compris le composant périndopril erbumine d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du SRA. L'administration d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le périndopril peut avoir une influence minimale ou modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Si les patients présentent des étourdissements, des céphalées, de la fatigue, de l'épuisement ou des nausées, leur capacité à réagir pourrait être altérée. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, surtout au début de traitement.

Hématologie

Neutropénie / agranulocytose / thrombopénie / anémie

Des cas de neutropénie / agranulocytose, de thrombopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des IECA. La neutropénie survient rarement chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de collagénose vasculaire, comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie, et ceux traités par plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de complication, surtout en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Certains de ces patients ont présenté des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Une surveillance périodique du nombre de globules blancs est conseillée lors de l'utilisation du périndopril chez ces patients, et ceux-ci doivent être avisés de signaler tout signe d'infection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire, Surveillance hématologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, l'administration d'IECA a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. On ne comprend pas le mécanisme à l'origine de ce syndrome. Les patients traités par des IECA qui présentent un ictère ou une augmentation marquée des taux d'enzymes hépatiques doivent interrompre ce traitement et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients sous dialyse réalisée au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités de façon concomitante par un IECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave. Les antihistaminiques ne permettent pas de soulager les symptômes. Chez ces patients, on doit envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL

Dans de rares cas, les patients recevant des IECA lors d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues mettant la vie en danger chez des patients traités par des IECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées quand l'administration de l'IECA était interrompue temporairement pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

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 signalés chez des

patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et ayant reçu un IECA en concomitance, y compris l'association périndopril erbumine / indapamide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Métabolisme

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium. Toutefois, après un traitement de 6 à 8 semaines par l'indapamide à la dose de 1,25 mg et dans les études à long terme menées auprès de patients hypertendus à qui on a administré des doses plus élevées, les concentrations sériques de calcium n'avaient augmenté que légèrement avec l'indapamide.

Un traitement prolongé par des médicaments qui s'apparentent pharmacologiquement à l'indapamide peut, dans de rares cas, être associé à une hypercalcémie et à une hypophosphatémie secondaire à des modifications physiologiques de la glande parathyroïde. Cependant, on n'a pas observé les complications courantes de l'hyperparathyroïdie, comme une lithiase rénale, une résorption osseuse et un ulcère gastroduodéal. Le traitement doit être interrompu avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne. À l'instar des thiazides, l'indapamide peut abaisser les taux sériques d'iode protidique sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien. L'effet antihypertenseur du médicament peut être plus accentué chez le patient ayant subi une sympathectomie.

Autres paramètres métaboliques

Les taux d'urée sanguine, d'acide urique dans le sang et de glycémie doivent être mesurés au cours du traitement. Une hyperuricémie peut survenir pendant l'administration d'indapamide. De rares cas de goutte ont été signalés. Les taux d'acide urique dans le sang doivent être surveillés, en particulier chez les patients ayant des antécédents de goutte, qui doivent continuer à recevoir un traitement approprié.

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance hématologique

Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence et une surveillance périodique du nombre de globules blancs est conseillée chez les patients atteints de collagénose vasculaire, comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie, et ceux traités par plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de complication, surtout en cas d'insuffisance rénale préexistante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie / agranulocytose / thrombopénie / anémie](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Surveillance de la fonction rénale

La surveillance périodique des taux de potassium et de créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m²). Les patients hypertendus qui présentent une sténose de l'artère rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. Chez ces patients, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance au cours des premières semaines de traitement.

Surveillance du potassium

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

Surveillance du sodium

Les taux de sodium doivent être vérifiés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers. Tout traitement diurétique peut entraîner une réduction des taux de sodium, laquelle peut avoir des conséquences graves. La réduction des taux de sodium pouvant être asymptomatique au départ, une surveillance régulière est donc essentielle. Cette surveillance doit être plus fréquente chez les personnes âgées et les patients atteints de cirrhose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Contrôles antidopage

Les athlètes doivent noter que ce produit contient de l'indapamide pouvant induire une réaction positive aux tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Considérations périopératoires

Les IECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale importante ou au cours d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, le périndopril peut bloquer la formation d'angiotensine II qui, sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on pourrait s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les personnes prédisposées.

L'utilisation d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'utilisation d'un IECA, y compris le composant périndopril erbumine d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, ou d'un ARA en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et 9.4 Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les IECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²), APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiqué, à toutes les doses (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30 à 59 mL/min/1,73 m²), APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et la dose initiale d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg et d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, puis selon la réponse du patient au traitement. La surveillance périodique des taux de potassium et de créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale dans le cas d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des médicaments qui inhibent ce système a été associé à l'apparition d'une oligurie ou d'une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut accroître davantage le risque.

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale

Dans les essais cliniques menés auprès de patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique ont été observées chez 20 % des patients. L'expérience acquise avec les IECA donne à penser que ces augmentations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez ces patients, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance au cours des premières semaines de traitement. On doit éviter d'utiliser des IECA chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale confirmée ou soupçonnée.

L'administration d'un IECA chez un patient atteint d'une sténose bilatérale de l'artère rénale ou d'une sténose de l'artère rénale irriguant un rein unique peut provoquer une insuffisance rénale aiguë. L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peut aussi entraîner une diminution de la fonction 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 de l'artère rénale réduit la pression dans l'artériole afférente du glomérule, et que la pression hydrostatique transglomérulaire est dès lors maintenue par la constriction de l'artériole efférente induite l'angiotensine II. La prise d'un IECA entraîne la dilatation de l'artériole

efférente et une diminution de la filtration glomérulaire, d'où le risque d'insuffisance rénale. Elle peut aussi précipiter l'occlusion thrombotique d'une artère rénale déjà sténosée.

Certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante ont présenté des augmentations, généralement minimales et transitoires, des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique. Ces augmentations sont plus susceptibles de survenir chez les patients traités par un diurétique en concomitance et chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de péridopril, du diurétique ou des deux et, dans certains cas, d'arrêter l'un ou l'autre des médicaments ou encore les deux. L'évaluation des patients hypertendus doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En cas de détérioration de la fonction rénale après un traitement par un IECA, il est probable qu'un autre IECA précipite un tel effet. Chez ces patients, il serait donc préférable d'opter pour une autre classe d'antihypertenseurs. Les patients présentant une maladie unilatérale de l'artère rénale posent un problème particulier, car la détérioration de la fonction rénale peut ne pas être décelée par la mesure du taux d'urée sanguine et de créatinine sérique.

Protéinurie

Certains IECA ont été associés à la survenue (allant jusqu'à 0,7 %) d'une protéinurie (< 1 g/24 h) 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 péridoprilate, la forme active du péridopril, peut être éliminé par dialyse (clairance = 70 mL/min).

Déséquilibre hydroélectrolytique

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

Une hypokaliémie peut survenir et entraîner une faiblesse, des crampes et des dysrythmies cardiaques. L'hypokaliémie se révèle particulièrement dangereuse chez les patients sous digitaliques, puisqu'elle peut précipiter des arythmies cardiaques graves dangereuses ou mortelles. L'hypokaliémie survient fréquemment avec les diurétiques. Une surveillance des électrolytes est particulièrement essentielle chez les patients qui pourraient être exposés à un risque accru d'hypokaliémie, comme les patients qui présentent des arythmies cardiaques ou qui reçoivent des glucosides cardiotoniques en concomitance.

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

L'hypokaliémie peut causer des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés, principalement chez des patients qui présentaient une hypokaliémie

grave. Une hypokaliémie associée à un faible taux de magnésium sérique peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

Les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doivent être suivis de près. L'administration d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être interrompue si l'azotémie et l'oligurie s'intensifient pendant le traitement.

On doit suivre de près les patients sous indapamide afin de déceler tout signe et symptôme de déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie), et assurer une surveillance étroite des taux d'électrolytes sériques. L'hypokaliémie est plus fréquente en cas de prise concomitante d'un stéroïde ou d'hormone adrénocorticotrope (ACTH), et d'un apport inadéquat en électrolytes. Le taux de potassium sérique doit être mesuré à intervalles réguliers. La première mesure du taux de potassium plasmatique doit avoir lieu au cours de la première semaine qui suit le début du traitement. Des suppléments de potassium doivent être administrés, si la situation l'exige.

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

Équilibre potassique

Hypokaliémie

Lors d'essais cliniques portant sur l'association périndopril / indapamide, des cas d'hypokaliémie (taux de potassium sérique < 3,4 mmol/L) apparemment liée à la dose sont survenus. Des suppléments de potassium doivent être administrés.

Hyperkaliémie

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur l'association périndopril / indapamide, des cas d'hyperkaliémie (taux de potassium sérique > 5,5 mmol/L) sont survenus chez environ 1 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète, l'âge avancé, les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, ainsi que l'utilisation concomitante 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 augmentations du taux de potassium sérique (p. ex. aliskirène, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], héparine, cyclosporine, tacrolimus, triméthoprim et y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), qui doivent être utilisés avec prudence, voire ne pas être utilisés, avec l'association périndopril / indapamide. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium peut

entraîner une augmentation significative du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, voire mortelles (voir [9.4 interactions médicament-médicament](#)).

Équilibre magnésique

Hypomagnésémie

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques et les diurétiques apparentés, l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 des IECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par des diurétiques peut être un facteur contributif. Une détérioration de la fonction rénale peut survenir à la suite de changements mineurs du taux de créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Appareil respiratoire

Toux

On a signalé une toux sèche, irritante et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par le périndopril ou la diminution de la dose. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

La toux, qui est souvent aggravée en position couchée ou pendant la nuit, est plus fréquente chez les femmes (2/3 des cas signalés). Les patients qui toussent peuvent présenter une réactivité bronchique accrue comparativement à ceux qui ne toussent pas. La fréquence plus élevée de cet effet secondaire observée chez les non-fumeurs pourrait s'expliquer par la tolérance supérieure des fumeurs à la toux.

La toux est probablement due à une stimulation du réflexe tussigène pulmonaire par les kinines (bradykinine) ou les prostaglandines, qui s'accumulent du fait de l'inhibition de l'IECA. Dès que la toux devient intolérable, on peut tenter de faire passer le patient à un autre IECA; la toux peut réapparaître, mais ce n'est pas toujours le cas. Dans les cas graves, il peut être nécessaire de passer à une autre classe de médicaments.

Sensibilité/résistance

En raison de la présence de lactose, les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose et de déficit total en lactase ne doivent pas prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été signalés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (voir [8 EFFETS INDESIRABLES](#)). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si une nouvelle administration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Peau

Réactions dermatologiques

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

Les patients ayant présenté une réaction cutanée à un IECA ne présenteront pas nécessairement de réaction lorsqu'ils passent à un autre médicament de la même classe, bien que certains rapports fassent état de réactions croisées. Des réactions dermatologiques indésirables graves, dont certaines se sont accompagnées de manifestations systémiques, ont été signalées dans de rares cas lors de l'utilisation de l'indapamide. Dans la majorité des cas, ces affections ont disparu dans les 14 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement avec l'indapamide (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lupus érythémateux

Certains rapports font état que les dérivés des sulfamides exacerbent ou activent le lupus érythémateux disséminé. On doit garder en tête ces possibles effets lors de l'utilisation de l'indapamide, bien qu'aucun cas n'ait été signalé à ce jour.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les IECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales. Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être interrompu dès que possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation des IECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des affections fœtales et néonatales, notamment à des cas d'hypotension artérielle, d'hypoplasie crânienne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et de mort.

Des cas d'oligoamnios ont aussi été signalés; ces cas, résultant probablement d'une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations craniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, de même que des malformations neurologiques, ont été aussi signalés après une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux IECA doivent être suivis de près afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Le recours à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut s'avérer nécessaire pour neutraliser l'hypotension ou compenser l'insuffisance rénale. Cependant, l'expérience limitée de ces interventions n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs. Le périndoprilate, la forme active du périndopril, peut être éliminé par hémodialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance rénale](#)).

Données chez l'animal : Voir [PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de tératogénicité](#).

7.1.2 Allaitement

On a signalé la présence de concentrations d'IECA dans le lait maternel humain. L'administration d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide n'ont pas été établies chez l'enfant. On ne recommande donc pas l'utilisation de ces médicaments dans ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans))

Bien que la réponse de la tension artérielle et le profil d'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide aient été comparables chez les patients âgés de > 65 ans et les patients plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés.

7.1.5 Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, la maîtrise de la glycémie doit faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le premier mois de traitement par l'IECA.

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique), une augmentation des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenues pendant un traitement par des IECA 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 taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique lors de l'utilisation de péridopril (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Lorsqu'un patient traité par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE présente des symptômes inexpliqués, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à une série complète de tests de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être envisagé.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE doit être administré avec une prudence chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, on devrait procéder à un bilan initial de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et surveiller de près la réponse au traitement et les effets métaboliques.

L'utilisation d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, puisque les diurétiques peuvent induire une alcalose métabolique en cas de déplétion potassique qui pourrait précipiter des épisodes d'encéphalopathie hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) susceptible d'évoluer vers un coma hépatique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais contrôlés, l'incidence globale des événements indésirables (EI) signalés avec l'association péridopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et à 4 mg / 1,25 mg et le placebo était comparable. L'incidence globale des EI signalés avec l'association péridopril erbumine/indapamide à 8 mg / 2,5 mg était comparable à celle observée avec l'association péridopril erbumine/indapamide à 4 mg / 1,25 mg. Les EI étaient généralement légers et transitoires, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables cliniques du médicament qui ont été le plus souvent signalés étaient les suivants :

- Patients traités par l'association péridopril erbumine/indapamide à 2 mg / 0,625 mg : toux (3,7 %), céphalées (1,8 %), asthénie (1,3 %), étourdissements (0,9 %) et nausées/vomissements (0,8 %).

- Patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg : toux (3 %), céphalées (2,1 %), asthénie (1,6 %), nausées/vomissements (1,5 %) et étourdissements (1,2 %).
- Patients traités par l'association périndopril erbumine/indapamide à 8 mg / 2,5 mg lors des 2 essais à long terme (137 patients) : toux (3,9 %) et céphalées (1,7 %).

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

Événements indésirables signalés avec les IECA

Altérations du goût (dysgueusie) du goût (dysgueusie)

Des cas d'altération du goût ont été fréquemment signalés (prévalence pouvant atteindre 12,5 %) à la suite de l'administration de doses élevées d'IECA.

L'altération du goût associée aux IECA a été décrite comme une perte du goût ou une sensation métallique dans la bouche. Habituellement, la dysgueusie survient au cours des premières semaines du traitement et peut disparaître, dans la plupart des cas, en l'espace de 1 à 3 mois.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux 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 sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

L'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg a été évaluée chez 1 974 patients, dont 1 898 provenaient d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 745 patients; 659 ont été traités pendant 3 mois, 597 pendant 6 mois, et 385 pendant ≥ 1 an.

L'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg a été évaluée chez 1 029 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 492 patients; 444 ont été traités pendant 3 mois, 420 pendant 6 mois, et 245 pendant ≥ 1 an.

L'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg a été évaluée chez 199 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de

l'innocuité à long terme chez 137 patients au cours de deux essais de 52 semaines, la durée d'exposition moyenne étant de 6,5 mois.

Association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg

L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables du médicament a été nécessaire chez 2,3 % des patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et chez 2,5 % des patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg, par rapport à 1,5 % des patients ayant reçu le placebo. Les principales raisons de l'arrêt du traitement étaient la toux (0,5 % pour l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et 0,6 % pour l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg, les céphalées (0,4 % et 0,5 %) et les nausées/vomissements (0,4 % dans les deux cas).

Les EI signalés chez ≥ 1 % des patients hypertendus ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg ou de l'association périndopril erbumine / indapamide, dans les essais contrôlés et à court terme, sont énumérés par système ou appareil dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence était toujours faible, et ils correspondaient aux EI précédemment signalés avec le périndopril et l'indapamide utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

Tableau 2. Effets indésirables liés au médicament signalés chez ≥ 1 % des patients (%)

Effets indésirables du médicament	Association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg (n = 789) %	Association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (n = 1 029) %	Placebo (n = 717) %
Asthénie	1,0	1,9	2,0
Dyspepsie	0,5	1,1	0,6
Nausées, vomissements	0,1	1,5	0,4
Douleur articulaire	1,1	0,4	0,6
Céphalées	2,5	3,7	5,7
Étourdissements	1,3	1,6	0,6
Toux	5,4	3,4	2,1
Rhinopharyngite	1,8	0,1	1,5
Infection grippale des voies respiratoires	0,9	1,5	1,4
supérieures	1,0	0,7	0,7

Effets indésirables du médicament	Association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg (n = 789) %	Association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (n = 1 029) %	Placebo (n = 717) %
Bronchite			

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

Le profil d'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg était comparable chez les patients âgés de > 65 ans et les patients adultes plus jeunes, comme l'ont démontré une analyse de sous-population ayant porté sur 197 patients âgés qui avaient reçu l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg dans le cadre de l'une ou l'autre des études à court terme et une analyse de sous-population ayant porté sur 87 patients âgés ayant reçu l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg dans le cadre d'une étude d'une durée de 1 an.

Association périndopril erbumine/indapamide à 8 mg/2,5 mg

Les EI signalés chez ≥ 1 % des patients hypertendus recevant l'association périndopril erbumine/indapamide à 8 mg/2,5 mg correspondaient à ceux précédemment signalés avec l'association périndopril erbumine/indapamide à 4 mg / 1,25 mg ainsi qu'avec le périndopril et l'indapamide utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

Dans une étude à long terme menée auprès de 492 patients (444 ont été traités pendant 3 mois, 420 pendant 6 mois et 245 pendant ≥ 1 an), les EI étaient similaires, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui figurent dans le [tableau 2](#).

Le profil d'innocuité de l'association périndopril erbumine/indapamide à 8 mg / 2,5 mg était comparable chez les patients âgés de > 65 ans et les patients adultes plus jeunes, comme l'a démontré une analyse de sous-population ayant porté sur les patients âgés qui avaient reçu l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg dans le cadre de l'étude à court terme et des 2 études à long terme.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Les EI signalés chez < 1,0 % des patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg, l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg et l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg dans les essais cliniques contrôlés comprennent les suivants :

Organisme entier : ballonnements, douleur à la poitrine, œdème, épistaxis, malaise, pâleur et bouffées vasomotrices, intoxication, pyrexie, tétanie, perte de poids;

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

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

Oreilles / nez / gorge : coryza, bouchon de cérumen, otite moyenne, laryngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, acouphènes, trachéite, infections des voies respiratoires supérieures;

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

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

Hématologie : augmentation du taux de créatinine dans le sang;

Métabolisme et nutrition : goutte, troubles des systèmes hépatique et biliaire;

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

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

Ophtalmologie : conjonctivite, troubles visuels;

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

Fonction sexuelle : frigidité, impuissance.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Électrolytes sériques

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

Lors d'études d'une durée de 12 semaines, des hypokaliémies ont été observées (taux de potassium < 3,4 mmol/L) chez 1,8 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et 3,9 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 0,3 % des patients sous placebo). Ces pourcentages étaient significativement plus faibles sur le plan statistique que chez les patients ayant reçu l'indapamide en monothérapie à la dose thérapeutique habituelle de 1,25 mg. La réduction moyenne du taux de potassium était de 0,10 mmol/L chez les patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et de 0,20 mmol/L chez les patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 0,03 mmol/L chez les patients sous placebo).

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

L'incidence des taux de potassium < 3,4 mmol/L durant un traitement à long terme n'était pas significativement différente de celle observée lors des études à court terme, et la probabilité que les taux de potassium chutent en dessous de ce seuil ne dépendait pas du degré d'exposition.

Sur les 137 patients ayant reçu l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg lors des deux essais de 52 semaines, 9 (6,6 %) ont présenté une hypokaliémie apparue au cours du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une augmentation du taux de potassium > 5,5 mmol/L est survenue chez 0,8 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et 1 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril

erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg, à raison de 1 comprimé par jour (par rapport à 0,7 % des patients sous placebo) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des pourcentages similaires de variations du taux de potassium ont été observés chez les patients âgés.

Urée sanguine et créatinine sérique

Des augmentations des taux d'urée sanguine (> 10 mmol/L) ou de créatinine sérique (> 160 µmol/L) ont été observées chez 3,5 % et 0,5 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et chez 2,3 % et 0,3 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 1,5 % et à 0,14 % des patients sous placebo). Les augmentations moyennes des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique étaient de 0,4 mmol/L et de 1,1 µmol/L, respectivement, chez les patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et de 0,5 mmol/L et de 2,1 µmol/L, respectivement, chez les patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 0,1 mmol/L et 0,9 µmol/L sous placebo). Le taux de créatinine sérique était stable après 12 semaines de traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Les augmentations moyennes des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique observées chez les patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg étaient plus marquées que celles observées avec l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg.

Acide urique sanguin

Des augmentations du taux d'acide urique (> 600 µmol/L) ont été observées chez 0,7 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 2 mg / 0,625 mg et 0,5 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 0,1 % des patients sous placebo). Le taux d'acide urique est toutefois demeuré stable pendant les études à long terme ayant inclus des patients traités pendant ≤ 1 an.

Comme pour les patients ayant reçu l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg, des augmentations du taux d'acide urique ont été observées chez les patients traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg.

Calcium

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les concentrations sériques de calcium n'avaient augmenté que légèrement avec l'indapamide.

Hématologie

De faibles diminutions du taux d'hémoglobine (diminution moyenne d'environ 1 g/L) sont survenues chez des patients hypertendus traités par l'association périndopril erbumine /

indapamide à 2 mg / 0,625 mg ou l'association périndopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg (par rapport à 0,1 g/L chez les patients sous placebo), mais elles avaient rarement une importance clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pas affecté l'hématocrite, et aucun patient n'a interrompu son traitement en raison d'une anémie.

De faibles variations du taux d'hémoglobine sont survenues chez des patients hypertendus traités par l'association périndopril erbumine / indapamide à 8 mg / 2,5 mg, mais elles n'avaient pas de pertinence clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pratiquement pas affecté l'hématocrite.

Fonction hépatique

Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été signalées à de rares occasions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Parmi les effets indésirables soupçonnés moins fréquents, les effets suivants ont été signalés :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie, anémie ayant été signalée lors de l'utilisation d'IECA dans des circonstances précises (patients ayant subi une greffe de rein, patients sous hémodialyse), éosinophilie

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

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

Troubles de l'œil : cataracte, myopie aiguë, déficience visuelle, vision trouble, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fièvre, transpiration, asthénie, douleur à la poitrine, malaise, œdème périphérique

Troubles hépatobiliaires : hépatite (cytolytique ou cholestatique); en cas d'insuffisance hépatique, possibilité d'apparition d'une encéphalopathie hépatique

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Investigations : allongement de l'intervalle QT, augmentation de la glycémie, augmentation du taux d'acide urique dans le sang, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation légère des taux d'urée et de créatinine plasmatique (réversible après l'arrêt du traitement)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : coma hyperosmolaire, alcalose métabolique, déshydratation, hypokaliémie, hyperkaliémie (généralement transitoire), hypercalcémie, hyponatrémie accompagnée d'hypovolémie responsable d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique, hypochlorémie, hypomagnésémie

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os : rhabdomyolyse, crampes, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : paresthésie, névrite optique, accident vasculaire cérébral, céphalées, étourdissements, vertige, confusion, syncope, somnolence

Troubles mentaux : troubles de l'humeur, troubles du sommeil, dépression

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, anurie/oligurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : impuissance, dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, pneumonie à éosinophiles, toux sèche, dyspnée, rhinite

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

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique ou non, vasculite, phénomène de Raynaud, bouffées vasomotrices

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de périndopril et d'indapamide dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg/0,625 mg, APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg ou APO-

PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg n'expose pas le patient à d'autres interactions que celles déjà connues pour être associées à chaque composant du médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique	EC É	Les bêtabloquants produisent un effet antihypertenseur qui vient s'ajouter à celui du périmdopril.	Les agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les agents de blocage ganglionnaires et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence. Les bêtabloquants produisent un effet antihypertenseur qui vient s'ajouter à celui de l'association périmdopril / indapamide.
Agents causant la libération de rénine	EC É	L'effet antihypertenseur du périmdopril est intensifié par les antihypertenseurs qui causent la libération de rénine (p. ex. diurétiques).	
Agents augmentant le taux de potassium sérique	EC	Comme le périmdopril diminue la production d'aldostérone, une augmentation du taux de potassium sérique peut survenir.	Les diurétiques d'épargne potassique (comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium, les succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament associé à des augmentations du taux de potassium sérique (p. ex. aliskirène, AINS, héparine, cyclosporine, tacrolimus,

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			triméthoprim, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et autres) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, avec prudence, et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative du taux de potassium sérique. Les succédanés du sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec précaution (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre potassique).
Alcool, barbituriques et narcotiques		Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir en présence d'indapamide.	
Allopurinol		Un traitement concomitant par l'indapamide peut accroître l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Utiliser avec prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré en concomitance avec l'allopurinol.
Antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'utilisation concomitante de ces agents peut intensifier l'effet hypotenseur du périndopril, alors que l'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés	

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		nitrés, ou vasodilatateurs, peut abaisser davantage la tension artérielle.	
Antidiabétiques		Les études épidémiologiques semblent indiquer que l'administration concomitante d'IECA et d'antidiabétiques (insuline et hypoglycémiant oraux) peut intensifier l'effet hypoglycémiant et accroître le risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène semblait plus probable au cours des premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Traitement concomitant par un IECA et un diurétique		Les patients qui prennent des IECA et des diurétiques en concomitance, en particulier ceux chez qui l'instauration du traitement diurétique est récente et qui présentent une déplétion volémique ou sodique, peuvent présenter une réduction excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement.	Le risque d'effets hypotenseurs après la première dose de l'association péridopril / indapamide peut être réduit au minimum en augmentant le volume ou l'apport en sel avant l'instauration du traitement ou en réduisant la dose initiale de l'association médicamenteuse. Dans ce cas, le patient doit être suivi de près pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	É	<p>Une étude pharmacocinétique n'a révélé aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était administrée en concomitance avec le périndopril, mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique de l'association périndopril / périndoprilate n'est toutefois pas exclu.</p> <p>Les troubles électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) peuvent augmenter le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut provoquer des événements arythmiques mortels.</p>	L'administration concomitante d'un diurétique apparenté aux diurétiques thiazidiques, comme l'indapamine, et de digoxine exige la prudence. Étant donné qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques peuvent survenir au cours du traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, et que ces effets sont susceptibles d'augmenter le risque d'arythmie associé au traitement par la digoxine, une surveillance étroite des taux plasmatiques de potassium et de magnésium, ainsi que par ECG, est recommandée. Ajuster la dose de digoxine ou celle du dérivé thiazidique, au besoin.
Inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Augmentation du risque d'angio-œdème chez les patients traités en	La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-4 ou vice versa

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		concomitance par un IECA	(voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème de la tête et du cou).
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) .
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (angio-œdème).	Utiliser avec prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré en concomitance avec l'estramustine.
Traitements extracorporels		Les traitements entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels	Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'antihypertenseur différente doit être envisagée.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>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>	
Gentamicine		<p>Les données recueillies chez l'animal semblaient indiquer une interaction possible entre le périndopril et la gentamicine, qui n'a toutefois pas fait l'objet d'études chez l'humain.</p>	<p>L'administration concomitante des deux médicaments doit être effectuée avec prudence.</p>
Insuline		<p>Bien que l'indapamide exerce un effet minime sur le métabolisme du glucose, les diabétiques peuvent voir leurs besoins en insuline changer, alors</p>	

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		qu'une hyperglycémie et une glycosurie peuvent survenir chez les patients dont le diabète est latent.	
Lithium	É	Une augmentation du taux de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium ont été signalés chez des patients recevant du lithium et un traitement par un IECA en concomitance. L'ajout d'un diurétique peut accroître davantage le risque d'intoxication au lithium.	L'association périndopril / indapamide doit être administrée avec prudence, et il est recommandé de mesurer fréquemment le taux de lithium sérique.
Inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	La prudence est de mise lors de l'instauration du traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème de la tête et du cou).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine à ≥ 3 g/jour		L'administration d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur des IECA. Les AINS exercent également un effet additif sur	Ces effets sont habituellement réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir, dans de rares cas, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les personnes âgées ou déshydratées.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		l'augmentation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les IECA sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être élevé lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	La prudence est de mise lors de l'instauration du traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Angio-œdème de la tête et du cou).
Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques		L'utilisation concomitante d'IECA et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la réduction de la tension artérielle.	Utiliser avec prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré en concomitance avec ces médicaments.
Or	EC	De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent des bouffées vasomotrices, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés	Utiliser avec prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré en concomitance avec de l'or.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		chez des patients au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un IECA en concomitance, y compris le périndopril.	
Clofibrate	É	Effet synergique du clofibrate avec l'indapamide ayant entraîné une hyponatrémie, une hypokaliémie, une hypo-osmolarité, des nausées et une perte de conscience progressive	
<ul style="list-style-type: none"> – Antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe Ic (p. ex. flécaïnide); – Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); – Certains antipsychotiques de la classe des phénothiazines (p. ex. chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine); 	É	Torsades de pointes causées par une hypokaliémie excessive	On ne doit pas administrer l'association périndopril / indapamide avec des médicaments induisant des torsades de pointes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
<ul style="list-style-type: none"> – Benzamides (p. ex. amisulpride); – Butyrophénones (p. ex. halopéridol); – Autres antipsychotiques (p. ex. pimozide), psychoanaleptiques (p. ex. donépézil); – ISRS (p. ex. citalopram, escitalopram); – Antimicrobiens : fluoroquinolones (p. ex. moxifloxacine, ciprofloxacine), macrolides (p. ex. érythromycine par voie i.v., clarithromycine), antifongiques azolés (p. ex. fluconazole); – Antiparasitaires (p. ex. chloroquine, pentamidine); – Antihistaminiques; – Antiémétiques (p. ex. ondansétron, dompéridone); – Antinéoplasiques et immunomodulateurs (p. ex. vandétanib, oxaliplatine, anagrélide); – Anesthésiques (p. ex. propofol, sévoflurane); – Autres substances comme le bépridil, la 			

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
méthadone, la papavérine.			
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECA.	Utiliser avec prudence lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré en concomitance avec des sympathomimétiques.
Relaxants musculosquelettiques, y compris le baclofène		Potentialisation de l'effet antihypertenseur	Hydrater le patient, surveiller la tension artérielle et la fonction rénale, et ajuster la dose de l'antihypertenseur au besoin.
Corticostéroïdes		Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée due aux corticostéroïdes)	
Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticostéroïdes systémiques ou procaïnamide		L'administration concomitante de ces agents avec des IECA peut entraîner un risque accru de leucopénie.	Surveiller périodiquement le nombre de globules blancs et demander aux patients de signaler tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie / agranulocytose / thrombopénie / anémie et Surveillance et essais de laboratoire, Surveillance hématologique).
Anesthésiques et analgésiques		Les IECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs de certains anesthésiques et analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention	Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		chirurgicale importante ou au cours d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, le périndopril peut bloquer la formation d'angiotensine II qui sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine.	
Médicaments abaissant le taux de potassium : amphotéricine B (voie i.v.), glucocorticoïdes et mineralocorticoïdes, ACTH (tétracosactide), laxatifs stimulants		Il existe un risque accru de faibles taux de potassium (effet additif).	Surveiller les taux de potassium et les corriger au besoin; une considération particulière est nécessaire dans les cas de traitement par des glucosides cardiotoniques. Des laxatifs non stimulants doivent être utilisés.
Hypoglycémiant, y compris la metformine		Augmentation du risque d'acidose lactique induite par la metformine causée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.	Ne pas utiliser de metformine lorsque le taux de créatinine plasmatique est : > 15 mg/L (135 µmol) chez l'homme et > 12 mg/L (110 µmol) chez la femme.
Agents de contraste iodés		En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, il y a	On doit procéder à une réhydratation avant d'administrer le composé iodé.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lorsque des doses importantes d'agent de contraste iodé sont utilisées.	
Calcium (sels)		Il existe un risque d'hypercalcémie attribuable à l'élimination réduite du calcium dans l'urine.	
Ciclosporine, tacrolimus		Il existe un risque d'augmentation du taux de créatinine plasmatique sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.	
Citalopram		Il existe un risque accru d'hyponatrémie.	
Sacubitril/valsartan		L'association du périndopril et du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril avant d'instaurer le traitement par le sacubitril/valsartan. En cas d'arrêt du traitement par le sacubitril/valsartan, il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant d'instaurer le traitement par le périndopril (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des produits/méthodes de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (perindopril erbumine / indapamide) est une association composée de périndopril erbumine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et d'indapamide, un diurétique chlorosulphamoylé.

Dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg, le composant inhibiteur de l'ECA correspond à la moitié de la dose habituellement utilisée en monothérapie et le composant diurétique, au quart de la dose la plus élevée recommandée en monothérapie.

Dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg, le composant inhibiteur de l'ECA correspond à la dose habituellement utilisée en monothérapie et le composant diurétique, à la moitié de la dose la élevée recommandée en monothérapie.

Dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg, le composant inhibiteur de l'ECA et le composant diurétique correspondent tous deux aux doses les plus élevées recommandées en monothérapie.

Les propriétés pharmacologiques découlent de celles de chaque composant pris séparément et de celles dues à l'action synergique des deux produits combinés.

Perindopril erbumine / indapamide exerce un effet antihypertenseur dépendant de la dose sur la tension artérielle diastolique et systolique en position couchée ou debout chez les patients hypertendus, peu importe l'âge. Cet effet antihypertenseur dure 24 heures. La réduction de la tension artérielle (TA) est obtenue en < 1 mois sans tachyphylaxie; l'arrêt du traitement ne

s'accompagne d'aucun effet de rebond. Lors des essais cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a donné lieu à des effets antihypertenseurs synergiques comparativement à l'administration de chacun des produits en monothérapie.

Périndopril erbumine

Le périndopril est un IECA sans groupement mercapto utilisé dans le traitement de l'hypertension. Après administration orale, le périndopril 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 diminution des taux d'angiotensine II, entraînant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner une légère augmentation du taux de potassium sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une diminution des taux d'angiotensine II et l'absence de rétroaction négative sur la sécrétion de rénine par les reins qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'administration de périndopril peut interférer avec la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodépresseur. On ignore si cet effet contribue à l'activité thérapeutique du périndopril.

Le mécanisme par lequel le périndopril abaisse la TA semble résulter principalement de la suppression de l'activité du SRAA.

Indapamide

L'indapamide est un dérivé des sulfamides à noyau indole, apparenté pharmacologiquement au groupement thiazidique des diurétiques. L'indapamide inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, celle du potassium et du magnésium, d'où l'augmentation du débit urinaire et l'effet antihypertenseur.

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 entraîne une diminution de la TA 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 l'effet maximal est généralement atteint en 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées 1 fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les réductions de TA observées à la concentration plasmatique minimale correspondaient à 75 à 100 % de l'effet observé à la

concentration maximale. Lorsqu'on comparait l'administration une fois par jour et l'administration deux fois par jour, le schéma posologique biquotidien était légèrement supérieur, mais seulement d'environ 0,5 à 1,0 mm Hg. Le retrait soudain du péridopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la TA.

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

10.3 Pharmacocinétique

L'administration concomitante de péridopril et d'indapamide chez des volontaires en bonne santé et des patients hypertendus n'a pas modifié leurs propriétés pharmacocinétiques, comparativement à leur administration séparée. Les biodisponibilités du péridopril et de l'indapamide après l'administration d'une dose unique de l'association péridopril erbumine / indapamide à 4 mg / 1,25 mg en comprimés d'une association à dose fixe ou de l'administration concomitante de comprimés de péridopril erbumine à 4 mg et de comprimés d'indapamide à 1,25 mg étaient comparables à jeun.

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

Péridopril erbumine

Absorption

Après administration orale, le péridopril est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ, avec une biodisponibilité de 24 %.

Après absorption, le péridopril est converti en péridoprilate, son métabolite actif, avec une biodisponibilité moyenne est de 25 %. La concentration plasmatique maximale du péridoprilate est atteinte en 4 heures environ après l'administration orale de péridopril erbumine.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni la vitesse ni le degré d'absorption du péridopril, mais freine le degré de biotransformation du péridopril en

périndoprilate, entraînant une diminution de la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre le périndopril erbumine avant un repas.

Distribution

La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est faible (de 10 à 35 %) et dépendante de la concentration en raison de la liaison saturable du périndoprilate avec l'ECA circulante. Le volume de distribution est d'environ 0,5 L/kg pour le périndoprilate non lié.

Métabolisme

Après administration orale, le périndopril est fortement métabolisé, 4 à 12 % de la dose seulement se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine. Six métabolites ont été identifiés : le périndoprilate, la forme active, et 5 autres métabolites qui ne possèdent pas d'activité thérapeutique appréciable. Il s'agit du glucuronide de périndopril, du glucuronide de périndoprilate, d'un lactame de périndopril et de 2 lactames de périndoprilate. Les 2 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.

Excrétion

L'élimination du périndoprilate et des autres métabolites se fait principalement par voie rénale. La clairance systémique du périndopril (367 mL/min) peut être divisée comme suit : 39 % menant à la formation de périndoprilate et 61 % attribué à l'excrétion rénale ou à d'autres biotransformations. La demi-vie plasmatique terminale du périndopril est très courte (1,2 h), ce qui fait que l'administration de 1 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.

Indapamide

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

L'indapamide est métabolisé à un degré élevé, environ 5 % de la dose totale se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine dans les 48 heures suivant l'administration.

Excrétion

Soixante-dix pour cent d'une dose orale unique d'indapamide est éliminée par les reins et 23 % est excrétée dans les fèces. La diminution des concentrations plasmatiques d'indapamide est biphasique, la demi-vie d'élimination étant comprise entre 14 et 25 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans)** : l'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : dans une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de périndoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires en bonne santé et âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité plus élevée et d'une clairance rénale réduite dans le groupe des personnes âgées.

Les propriétés pharmacocinétiques du périndopril ont été évaluées à la 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 élevées chez ces patients que chez les sujets plus jeunes et en bonne santé. Les concentrations plus élevées de périndoprilate observées chez ces patients se traduisaient par une inhibition plus marquée de l'ECA (voir [7.1.4 Personnes âgées \(> 65 ans\)](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Personnes âgées](#)).

- **Sexe** : l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide n'était pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : les différences pharmacocinétiques dues au polymorphisme génétique n'ont pas été étudiées.
- **Origine ethnique** : les effets hypotenseurs des IECA sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.
- **Insuffisance hépatique** : la biodisponibilité du périndoprilate était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de ce métabolite étaient environ 50 % plus élevée que celles observées chez les sujets en bonne santé ou chez les patients hypertendus dont la fonction hépatique était normale.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

- **Insuffisance rénale** : chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'ASC du périndoprilate augmente avec la diminution de la fonction rénale. À un DFG allant de 30 à 80 mL/min/1,73 m², l'ASC est environ 2 fois plus grande qu'à 100 mL/min/1,73 m². Quand le DFG chute à < 30 mL/min/1,73 m², l'ASC augmente de façon plus marquée.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG allant de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). On doit commencer le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg et APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg aux posologies individuelles adéquates de chaque composant de l'association administré séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les patients dont le DFG est \geq 60 mL/min/1,73 m², aucune modification posologique n'est nécessaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le suivi médical habituel comprendra une surveillance fréquente des taux de potassium et de créatinine.

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 de 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du périndoprilate variait de 37,4 à 91,0 mL/min (moyenne de 67,2 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance cardiaque** : les patients atteints d'insuffisance cardiaque présentent une diminution de la clairance du périndoprilate, ce qui peut entraîner une augmentation de l'ASC, dans un intervalle posologique, pouvant atteindre 40 %. Par conséquent, la dose initiale de périndopril doit être réduite.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver le produit entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

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

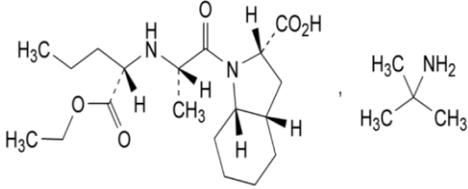
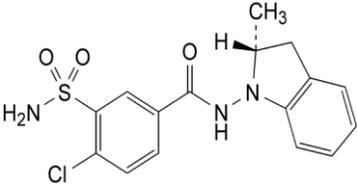
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

	Périndopril erbumine	Indapamide
Nom propre :	Périndopril (DCI) Périndopril erbumine (USAN) Périndopril <i>tert</i> -butylamine (Ph. Eur.)	Indapamide
Nom chimique :	2-Méthylpropan-2-amine(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-2-[[[(1 <i>S</i>)-1-(éthoxycarbonyl)butyl] amino] propanoyl] octahydro-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate	4-Chloro- <i>N</i> -[(2 <i>RS</i>)-2-méthyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide
Formule moléculaire :	C ₂₃ H ₄₃ N ₃ O ₅	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	441,60 g/mol	365,83 g/mol
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche ou presque blanche, légèrement hygroscopique, très soluble dans l'eau et l'alcool, et peu soluble dans le dichlorométhane. La valeur du pKa de la fonction acide est de 3,5 et celle de la fonction amine, de 5,8. Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol (à un pH de 7,4) est égal à -0,8.	L'indapamide est une poudre blanche ou presque blanche, soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique et l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène, et pratiquement insoluble dans l'eau. pKa : Non significatif pour l'indapamide, car le produit est insoluble dans l'eau. Coefficient de partage : Log P = 2,957

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Association PÉRINDOPRIL ERBUMINE/ INDAPAMIDE à 2 mg / 0,625 mg

L'efficacité de de l'association périndopril erbumine à 2 mg/ indapamide à 0,625 mg dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans le cadre de 3 études pivots à court terme (3 mois), menées à double insu et contrôlées par placebo (CL3-05590-018 et CL3-05590-007/3 mois) ou par comparateur actif (aténolol) (CL3-05590-009).

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pivots portant sur l'hypertension légère à modérée

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) H/F
Essais sur l'efficacité contrôlés par placebo					
CL3-05590-018	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à six groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg Placebo Pér à 2 mg Ind à 0,625 mg Pér à 4 mg Ind à 1,5 mg à LL Voie orale 12 semaines	1 748	55,7 (18-79)	48,9/51,1
CL3-05590-007/3 mois	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à deux groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	<u>Semaines 0 à 4 :</u> Placebo ou Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg (1 comprimé) <u>Semaines 4 à 12 :</u> Placebo ou Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) H/F
		12 semaines			
Essai sur l'efficacité contrôlé par des médicaments de référence					
CL3-05590-009	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée, à groupes parallèles et à deux groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg Aténolol à 50 mg Voie orale 12 semaines	446	55,8 (24-75)	47,5/52,5

Pér : périndopril; ind : indapamide; LL : libération lente

Association PÉRINDOPRIL ERBUMINE/ INDAPAMIDE à 4 mg/1,25 mg

L'efficacité de l'association périndopril erbumine à 4 mg/indapamide à 1,25 mg dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans le cadre de 4 études pivots à court terme, à double insu et contrôlées par placebo (CL3-05590-007/3 mois) ou par comparateur actif (CL3-05590-003, CL3-05590-004/2 mois et CL3-05590-008).

Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pivots portant sur l'hypertension légère à modérée

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) H/F
Essais sur l'efficacité contrôlés par placebo					
CL3-05590-007/3 mois	Étude multicentrique, à répartition	<u>Semaines 0 à 4 :</u> Placebo ou	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) H/F
	aléatoire, contrôlée par placebo et à deux groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg (1 comprimé) <u>Semaines 4 à 12</u> ∴ Placebo ou Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines			
Essais sur l'efficacité contrôlés par des médicaments de référence					
CL3-05590-003	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée, à groupes parallèles et à trois groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg Pér à 4 mg Ind à 1,25 mg Voie orale 12 semaines	1 633	53,7 (19-78)	50,3/49,7

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) H/F
CL3-05590-007/2 mois	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée et à trois groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 4 semaines sous placebo	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg Captopril à 50 mg/HCT à 25 mg Énalapril à 20 mg/HCT à 12,5 mg Voie orale 8 semaines	527	54,5 (21-75)	53,5/46,5
CL3-05590-008	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée, à groupes parallèles et à trois groupes, précédée d'une période de préinclusion à simple insu de 3 semaines sous placebo (sem. -7 à sem. -4) et d'une période de traitement à simple insu de 4 semaines par le pér. à 4 mg (sem. -4 à sem. 0)	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg Pér à 4 mg Pér à 8 mg Voie orale 4 semaines	515	54,3 (19-77)	52,4/47,6

Pér : périndopril; ind : indapamide; HCT : hydrochlorothiazide; LL : libération lente; sem. : semaine

L'efficacité de de l'association périndopril erbumine à 8 mg/indapamide à 2,5 mg dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans le cadre de 2 études pivots à long terme, à double insu et contrôlées par comparateur actif (CL3-05590-011 et CL3-05590-005).

Tableau 6. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pivots portant sur l'hypertension légère à modérée

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) (H/F)
CL3-05590-011	Essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à 2 groupes parallèles et contrôlé par l'énalapril mené chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et d'albuminurie	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg (ajustement posologique non forcé) Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg (ajustement posologique non forcé) Orale 52 semaines	N = 481 Pér/ind : n = 244 Éna : n = 237 Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg : n = 72	Total : 59,1 (30-78) Pér/ind : 58,3 (30-78) Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg : 57,7 (30-72)	Total : 61,1/38,9 Pér/ind : 57/43 Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg : 66,7/33,3
CL3-05590-005	Essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à 2 groupes parallèles, contrôlé par l'énalapril mené chez des patients hypertendus atteints d'HVG	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg (ajustement posologique non forcé) Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg (ajustement posologique non forcé) Orale	N = 679 Pér/ind : n = 341 Éna : n = 338 Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg : n = 65	Total : 55,5 (18-93) Pér/ind : 54,8 (18-93) Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg :	Total : 47,1/52,9 Pér/ind : 46,9/53,1 Posologie maximale Pér à 8 mg/ind à 2,5 mg : 55,4/44,6

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n) (répartition aléatoire)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%) (H/F)
		52 semaines		53,5 (37-70)	

Pér : péridopril erbumine; ind : indapamide; éna : énalapril; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

Association PÉRINDOPRIL ERBUMINE/ INDAPAMIDE à 2 mg/0,625 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 7. Résultats relatifs à l'efficacité des études cliniques pivots contrôlés par placebo chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association péridopril/indapamide (mm Hg)	Valeur associée au placebo (mm Hg)	Valeur p
CL3-05590-018			
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale)	Pér à 2 MG/ind à 0,625 (n = 386)	Placebo (n = 386)	
TAD en position couchée	-10,8 ± 7,9	-5,6 ± 9,1	< 0,001
TAS en position couchée	-15,2 ± 12,9	-6,7 ± 13,9	< 0,001
Répondeurs*	63 %	37,3 %	< 0,001
Différence entre l'association pér à 2 mg/ind à 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
TAD en position couchée	-5,2 mm Hg		< 0,001
TAS en position couchée	-8,5 mm Hg		< 0,001
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale)	Pér/ind (n = 193)	Placebo (n = 190)	
TAD en position couchée	-13,2 ± 8,0	-7,3 ± 9,0	< 0,0001
TAS en position couchée	-22,5 ± 13,9	-12,3 ± 15,2	< 0,0001
Répondeurs**	81,3 %	48,9 %	< 0,0001
Différence entre l'association pér à 2 mg/ind à 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
TAD en position couchée	-5,9 mm Hg		< 0,0001
TAS en position couchée	-10,2 mm Hg		< 0,0001

En mm Hg; pér : péridopril; ind : indapamide; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique.

* TAS en position couchée < 140 mm Hg et TAD en position couchée < 90 mm Hg ou diminution ≥ 20 mm Hg de la TAS en position couchée ou diminution ≥ 10 mm Hg de la TAD en position couchée

** (diminution ≥ 10 mm Hg de la TAD en position couchée ou TAD en position couchée ≤ 90 mm Hg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (diminution ≥ 20 mm Hg de la TAS en position couchée ou TAS en position couchée ≤ 150 mm Hg en présence d'hypertension diastolique isolée)

Tableau 8. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude clinique pivot contrôlée par comparateur actif chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér à 2 mg/ind à 0,625 mg	Valeur associée à l'aténolol à 50 mg	Valeur p**
CL3-05590-009			
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale)	Pér à 2 mg/ind à 0,625 mg (n = 222)	Aténolol à 50 mg (n = 224)	< 0,001
TAD en position couchée	-15,3 ± 7,7	-16,0 ± 8,2	< 0,001
TAS en position couchée	-20,4 ± 12,3	-20,1 ± 14,0	-
Répondeurs*	82 %	87 %	
Différence entre l'association pér à 2 mg/ind à 0,625 mg et l'aténolol après 12 semaines de traitement			
TAD en position couchée	0,8 mm Hg		-
TAS en position couchée	-0,4 mm Hg		-

En mm Hg; pér : périndopril; ind : indapamide; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique.

* TAD en position couchée ≤ 90 mm Hg ou diminution ≥ 10 mm Hg de la TAS en position couchée

** Valeur p liée à l'équivalence entre l'association pér à 2 mg/ind à 0,625 mg et l'aténolol à 50 mg; procédure de tests bilatéraux

Association PÉRINDOPRIL ERBUMINE/ INDAPAMIDE à 4 mg / 1,25 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 9. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude clinique pivot contrôlée par placebo chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée			
Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér/ind	Valeur associée au placebo (mm Hg)	Valeur p
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale)	Pér/ind (n = 193)	Placebo (n = 190)	< 0,0001
TAD en position couchée	-13,2 ± 8,0	-7,3 ± 9,0	< 0,0001
TAS en position couchée	-22,5 ± 13,9	-12,3 ± 15,2	< 0,0001

Tableau 9. Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude clinique pivot contrôlée par placebo chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée			
Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér/ind	Valeur associée au placebo (mm Hg)	Valeur p
TAS en position couchée Répondeurs*	81,3 %	48,9 %	< 0,0001
Différence entre l'association pér/ind et le placebo après 12 semaines de traitement			
TAD en position couchée	-5,9 mm Hg		< 0,0001
TAS en position couchée	-10,2 mm Hg		< 0,0001

Pér : périndopril; ind : indapamide; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique.

* (diminution ≥ 10 mm Hg de la TAS en position couchée ou TAS en position couchée ≤ 90 mm Hg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (diminution ≥ 20 mm Hg de la TAS en position couchée ou TAS en position couchée ≤ 150 mm Hg en présence d'hypertension diastolique isolée)

Tableau 10. Résultats relatifs à l'efficacité des études cliniques pivots contrôlés chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér/ind	Valeur associée au témoin actif		Valeur p Association pér/ind p/r à :	
CL3-05590-003					
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale) TAD en position couchée (ensemble de la population)	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg -13,4 \pm 8,6 (n = 542)	Pér à 4 mg -11,2 \pm 9,0 (n = 551)	Ind à 1,25 mg -11,5 \pm 9,0 (n = 540)	Pér à 4 mg < 0,001	Ind à 1,25 mg < 0,001
TAD en position couchée (patients âgés de > 65 ans)	-14,7 \pm 8,5 (n = 92)	-10,7 \pm 8,4 (n = 96)	-11,9 \pm 9,0 (n = 85)	< 0,001	0,020
TAS en position couchée	-19,8 \pm 14,7 (n = 542)	-14,1 \pm 14,4 (n = 551)	-15,8 \pm 14,4 (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Répondeurs*	74,5 % (n = 542)	65,2 % (n = 551)	64,8 % (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et les témoins actifs après 12 semaines de traitement					
	Pér à 4 mg	Ind à 1,25 mg		Pér à 4 mg	Ind à 1,25 mg

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér/ind	Valeur associée au témoin actif		Valeur p Association pér/ind p/r à :	
TAD en position couchée (ensemble de la population)	-2,2 mm Hg	-2,0 mm Hg		< 0,001	< 0,001
TAD en position couchée (patients âgés de > 65 ans)	-4,0 mm Hg	-2,7 mm Hg		< 0,001	0,020
TAS en position couchée	-5,6 mm Hg	-4,0 mm Hg		< 0,001	< 0,001
CL3-05590-004					
Variation par rapport au départ (à la concentration minimale)	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg (n = 175)	Cap/HCT (N = 175)	Éna/HCT (n = 177)	Cap/HCT	Éna/HCT
TAD en position couchée	-13,1 ± 7,8	-13,4 ± 8,0	-14,2 ± 9,4	< 0,001**	0,001**
TAS en position couchée	-18,7 ± 12,5	-19,4 ± 13,3	-21,1 ± 15,4	< 0,001**	< 0,001**
Répondeurs*	73 %	75 %	80 %	-	-
Différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et les témoins actifs après 8 semaines de traitement					
	Cap/HCT	Éna/HCT		Cap/HCT	Éna/HCT
TAD en position couchée	0,3 mm Hg	1,1 mm Hg		< 0,001**	0,001**
TAS en position couchée	0,7 mm Hg	2,4 mm Hg		< 0,001**	< 0,001**
CL3-05590-008					
Variation par rapport au départ	Pér à 4 mg/ind à 1,25 mg (n = 173)	Pér à 4 mg (n = 172)	Pér à 8 mg (n = 170)	Pér à 4 mg	Pér à 8 mg
TAD en position couchée	-8,5 ± 8,2	-6,4 ± 7,5	-7,4 ± 7,8	0,008†	< 0,001††
TAS en position couchée	-10,1 ± 12,0	-7,8 ± 11,0	-9,8 ± 12,3	0,035	< 0,001
Répondeurs*	62,4 %	55,2 %	60,6 %	0,106†††	-
Différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et les témoins actifs après 4 semaines de traitement					
	Pér à 4 mg	Pér à 8 mg		Pér à 4 mg	Pér à 8 mg

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér/ind	Valeur associée au témoin actif	Valeur p Association pér/ind p/r à :	
TAD en position couchée	-2,1 mm Hg	-1,1 mm Hg	0,008 [†]	< 0,001 ^{††}
TAS en position couchée	-2,2 mm Hg	-0,3 mm Hg	0,035	< 0,001

Pér : périndopril; *ind* : indapamide; *cap* : captopril; *éna* : énalapril; *HCT* : hydrochlorothiazide; *TAD* : tension artérielle diastolique; *TAS* : tension artérielle systolique.

** Δ TAD en position couchée ≥ 10 mm Hg ou TAD en position couchée ≤ 90 mmHg.

** Recherche d'équivalence du point de vue de la variation de la différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et les témoins actifs (intervalle de confiance à 90 %).

† Recherche de supériorité de l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg par rapport au pér à 4 mg; intervalle de confiance à 95 %, test t de Student (unilatéral).

†† Recherche d'équivalence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et le pér à 8 mg; intervalle de confiance à 90 %, procédure de tests bilatéraux.

††† Recherche de supériorité de l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg par rapport au pér à 4 mg; méthode exacte de Fischer (unilatérale).

Association PÉRINDOPRIL ERBUMINE/ INDAPAMIDE à 8 mg/2,5 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 11. Résultats relatifs à l'efficacité des études cliniques pivots chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg	Valeur p
CL3-05590-011 – Dose maximale : pér à 8 mg/ind à 2,5 mg; n = 69		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg		
TAD (mm Hg)	-5,4 \pm 9,1	< 0,0001
TAS (mm Hg)	-8,4 \pm 16,9	< 0,0001
Différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg à la fin du traitement		
TAD (mm Hg)	-2,6 \pm 8,1	= 0,0088
TAS (mm Hg)	-2,5 \pm 13,8	= 0,1427
Patients dont la TA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg)	17,4 % (12/69)	

Paramètres d'évaluation	Valeur associée à l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg	Valeur p
Répondeurs (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg)	44,9 % (31/69)	
CL3-05590-005 – Dose maximale : pér à 8 mg/ind à 2,5 mg; n = 63		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg		
TAD (mm Hg)	-9,7 ± 9,6	< 0,0001
TAS (mm Hg)	-27,7 ± 18,3	< 0,0001
Différence entre l'association pér à 4 mg/ind à 1,25 mg et l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg à la fin du traitement		
TAD (mm Hg)	-8,1 ± 8,4	< 0,0001
TAS (mm Hg)	-16,3 ± 16,5	< 0,0001
Patients dont la TA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg)	22,2 % (14/63)	
Répondeurs (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association pér à 8 mg/ind à 2,5 mg)	68,3 % (43/63)	

Pér : périndopril; ind : indapamide; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à dose unique et bidirectionnelle, croisée, des comprimés d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE 8 mg / 2,5 mg (APOTEX INC.) et des comprimés COVERSYL® PLUS HD 8 mg / 2,5 mg (Servier Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé, et à jeun. Les résultats obtenus des 21 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans les tableaux suivants.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Périndopril (1 x 8 mg de périndopril / 2,5 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	165,33 169,53 (21)	160,13 164,89 (26)	103,3	98,8-107,9
ASC _I (ng•h/mL)	166,37 170,60 (21)	161,15 165,89 (26)	103,2	98,9-107,8
C _{max} (ng/mL)	118,09 120,28 (18)	123,27 125,21 (17)	95,8	88,8-103,3
T _{max} ³ (h)	0,91 (47)	0,72 (51)		
T _{1/2} ³ (h)	0,98 (33)	1,06 (39)		
¹ APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 8 mg/2,5 mg (APOTEX INC.) ² COVERSYL ^{MD} PLUS HD (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 8 mg/2,5 mg (Servier Canada Inc.) ³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement				

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Indapamide (1 x 8 mg de périndopril / 2,5 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	3 061,95 3 133,26 (22)	2 891,54 2 961,45 (22)	105,9	103,2-108,7
ASC _I (ng•h/mL)	3 292,30 3 384,51 (24)	3 108,68 3 199,63 (24)	105,9	102,8-109,2
C _{max} (ng/mL)	148,15 151,15 (21)	136,35 139,24 (22)	108,7	102,6-115
T _{max} ³ (h)	1,83 (48)	1,82 (49)		
T _{1/2} ³ (h)	18,63 (16)	18,56 (17)		

Indapamide (1 x 8 mg de périndopril / 2,5 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
¹ APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 8 mg/2,5 mg (APOTEX INC.)				
² COVERSYL ^{MD} PLUS HD (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 8 mg/2,5 mg (Servier Canada Inc.)				
³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement				

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à dose unique et bidirectionnelle, croisée, des comprimés d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE 4 mg / 1,25 mg (APOTEX INC.) et des comprimés COVERSYL^{MD} PLUS HD 4 mg / 1,25 mg (Servier Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé, et à jeun. Les résultats obtenus des 17 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans les tableaux suivants.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Périndopril (1 x 4 mg de périndopril / 1,25 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	L'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	39,01 39,84 (24)	37,66 38,43 (23)	103,6	97,6-109,9
ASC _I (ng•h/mL)	39,80 40,61 (23)	38,45 39,21 (22)	103,5	97,8-109,6
C _{max} (ng/mL)	34,46 36,21 (34)	38,82 39,71 (26)	88,8	79,1-99,6
T _{max} ³ (h)	0,74 (35)	0,60 (20)		
T _{1/2} ³ (h)	0,70 (32)	0,66 (22)		
¹ APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 4 mg/1,25 mg (APOTEX INC.)				
² COVERSYL [®] PLUS (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 4 mg/1,25 mg (Servier Canada Inc.).				
³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Indapamide (1 x 4 mg de périndopril / 1,25 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	938,06 953,81 (20)	973,31 988,88 (18)	96,4	91,6-101,4
ASC _I (ng•h/mL)	971,64 989,86 (21)	1 008,43 1 026,78 (20)	96,4	91,5-101,5
C _{max} (ng/mL)	55,11 55,77 (16)	54,74 55,11 (13)	100,7	95,7-105,9
T _{max} ³ (h)	1,77 (36)	1,74 (45)		
T _{1/2} ³ (h)	14,85 (10)	14,97 (12)		
¹ APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 4 mg/1,25 mg (APOTEX INC.)				
² COVERSYL® PLUS (périndopril erbumine / indapamide) en comprimés à 4 mg/1,25 mg (Servier Canada Inc.) ³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Périndopril erbumine

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou intraveineuse (i.v.) ont été menées chez la souris et le rat. La toxicité aiguë était faible : la DL₅₀ orale était > 2 500 mg/kg chez la souris et > 3 000 mg/kg chez le rat. La DL₅₀ i.v. était de 323 mg/kg et de 423 mg/kg chez les rats mâles et femelles, alors qu'elle était de 704 mg/kg et de 679 mg/kg chez les souris mâles et femelles, respectivement.

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

Études de toxicité chronique

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

Études de cancérogénicité :

Au cours de 2 études, des souris B6C3F1 et des rats Fischer 344 ont reçu du périndopril à 0,75, à 2,0 et à 7,5 mg/kg/jour par voie orale pendant 104 semaines. Aucun signe de cancérogénicité du périndopril n'a été observé.

Génotoxicité :

Les études portant sur le périndopril 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 génique).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

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

Études de tératogénicité

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

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

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

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

Études périnatales et postnatales

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

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

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

Indapamide

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou i.v. ont été menées chez la souris, le rat et le cobaye. Par voie orale, la toxicité a été très faible ($DL_{50} > 3\ 000$ mg/kg). Par voie i.v., la DL_{50} a varié entre 272 mg/kg chez le cobaye et 635 mg/kg chez la souris. Les signes de toxicité étaient par une horripilation, une bradypnée, une hypotonie, une diminution de l'activité motrice, une hypersensibilité, une mydriase et une vasodilatation à des doses parentérales > 400 mg/kg. L'administration d'indapamide en concomitance avec de l'hydralazine, de la méthildopa ou du propranolol n'a pas modifié la DL_{50} orale des autres antihypertenseurs.

Études de toxicité chronique

Chez des rats traités 1 fois par jour pendant 4 semaines à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg, on a constaté une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture aux doses

de 100 et de 200 mg/kg. Une minéralisation dystrophique rénale, qui a été jugée attribuable à une augmentation du débit urinaire, a été détectée chez la totalité des femelles (5/5) du groupe traité à 200 mg/kg.

Chez des rats traités 1 fois par jour pendant 52 semaines à des doses de 0, 1, 10 ou 100 mg/kg, le taux de croissance des mâles traités a diminué de façon significative durant les 6 premières semaines, mais le poids des animaux en fin d'étude était comparable à celui des animaux témoins. Dans chaque groupe de traitement, 2 femelles qui présentaient des signes de minéralisation dystrophique rénale sont mortes.

Chez des chiens traités 1 fois par jour pendant 6 mois à des doses de 0, 2, 20 et 200 mg/kg, les résultats pertinents ont été la diminution de la consommation de nourriture, la réduction du gain pondéral chez les mâles traités à la dose élevée, la diminution de la tolérance au glucose et un effet salidiurétique marqué.

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

Études de cancérogénicité :

L'indapamide a été ajouté à la ration alimentaire de rats et de souris Charles River CDI à des doses de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour pendant respectivement 104 et 91 semaines. Ces 2 souches sont sensibles aux cancérogènes connus. On a observé, chez le rat, des modifications rénales d'origine médicamenteuse (néphrose tubulaire et minéralisation du parenchyme), et chez la souris, une augmentation de la vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes. Dans les conditions de l'expérimentation, l'indapamide n'était pas tumorigène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

Des tests ont été effectués sur 3 générations de rats Wistar (souche SPF). L'administration d'indapamide à des doses de 0; 0,5; 2,5 et 25 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale pendant 70 jours, n'a pas eu d'effet sur les fonctions de reproduction. Le comportement et la capacité de reproduction de la descendance n'ont pas été modifiés, mais le taux de mortalité des nouveau-nés (générations F₂) a été affecté : 35 % à faible dose et 47 % à dose élevée, comparativement à 16 % chez les animaux témoins (la lactation insuffisante des mères pourrait en être la cause). Aucun effet indésirable sur les ratons de la génération F₃ n'a été observé.

Études de tératogénicité

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

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

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

Association périndopril/indapamide

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

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Espèce	Voie	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	Mâle	> 3 000
		Femelle	> 3 000
	Intraveineuse	Mâle	> 336
		Femelle	> 336
Rat	Orale	Mâle	> 3 000
		Femelle	> 3 000
	Intraveineuse	Mâle	> 336
		Femelle	> 336
Chien	Orale	Mâle	590*
		Femelle	590*

* Dose maximale tolérée

Signes de toxicité :

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

Après l'administration orale chez des rats, on a observé des signes de toxicité gastrique et la mort de 1 femelle (1/6). Après l'administration intraveineuse, la plupart des rats présentaient une diminution de l'activité motrice spontanée, des yeux à demi fermés, une position en chien de fusil, une tachypnée, une posture ventrale et une horripilation; des signes de toxicité

gastrique ont été constatés à l'autopsie chez 2 mâles, et 1 mâle (1/6) traité à la dose de 336 mg/kg est décédé.

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

Études de toxicologie chronique

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	13 semaines	10 M + 10 F	Orale	0 0,88 2,63 7,90	Les anomalies les plus marquées étaient liées à l'action du périndopril et dépendantes de la dose : augmentation de la consommation d'eau, baisse de la tension artérielle, augmentation des concentrations sanguines d'urée, de créatinine, de potassium et de cholestérol, augmentation de la diurèse (également attribuable à l'indapamide) et augmentation du poids des reins. Des signes d'insuffisance rénale (allant d'anomalies tubulaires à la fibrose) ont été observés à l'examen histologique aux doses intermédiaire et supérieure, et ont été associés à une néphrose osmotique, un effet du périndopril. Dose sans effet nocif observé (DSENO) proposée : 0,88 mg/kg/jour.
Rat	26 semaines + période de récupération	30 M + 30 F (doses de 0 et de 4,5 mg) 20 M + 20 F (doses de 0,5 et	Orale	0 0,5 1,5 4,5	Une série de changements liés à la dose ont été observés aux doses allant de 0,5 à 4,5 mg/kg/jour. Tous ces changements touchaient les reins et concordait avec l'activité pharmacologique des

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
	de 8 semaines	de 1,5 mg)			composés. À dose élevée, on a observé une augmentation non réversible de l'excrétion de calcium, de chlorure, d'urée et de créatinine à partir de la 13 ^e semaine, indiquant une insuffisance rénale. Aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles), il y a eu augmentation du poids des reins, irréversible à dose élevée. Observations histologiques : hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et des artérioles afférentes accompagnée de lésions tubulaires évocatrices d'une néphrose osmotique aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles). Diminution réversible du poids du cœur chez les femelles (doses intermédiaire et élevée), sans modifications histologiques. DSENO proposée : 0,5 mg/kg/jour.
Chien	13 semaines	4 M + 4 F	Orale	0 1,31 5,25 21,0/10,5	Les animaux ont été sacrifiés pour des raisons éthiques après 24 jours de traitement à dose élevée (malgré une réduction de 50 % de la dose au jour 17). La mort a été associée à des lésions gastro-intestinales, accompagnées d'une déshydratation et d'une hypotension grave. La dose intermédiaire était la dose maximale non létale tolérée, mais son administration

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					s'est accompagnée de signes cliniques (anorexie, perte de poids), d'hypotension, d'effets rénaux et de lésions du tube digestif (confirmées à l'examen histopathologique). DSENO proposée : 1,31 mg/kg/jour, avec des signes liés aux propriétés pharmacologiques des composés expérimentaux.
Chien	13 semaines + période de récupération de 8 semaines	6 M + 6 F (doses de 0 et de 3,93 mg) 4 M + 4 F (doses de 1,31 et de 2,26 mg)	Orale	0 1,31 2,26 3,93	Aucun cas de mortalité n'a été signalé. Les changements observés étaient liés à l'action pharmacologique des produits et étaient fortement dépendants de la dose. À dose élevée, on a observé un début de toxicité sur la muqueuse gastrique (chez 1 mâle) et une modification des paramètres liés à la numération érythrocytaire (chez les mâles). Aucune anomalie histopathologique n'a été observée à la fin de la période de réversibilité. DSENO proposée : de 2,26 à 3,93 mg/kg/jour.
Chien	26 semaines + période de récupération de 8 semaines	6 M + 6 F (doses de 0 et de 3,93 mg) 4 M + 4 F (doses de 1,31 et de 2,26 mg)	Orale	0 1,31 2,26 3,93	Les seules anomalies observées étaient liées à l'action pharmacologique des substances expérimentales : réduction du taux d'électrolytes plasmatiques, diminution du poids du cœur, augmentation du poids des reins (femelles traitées à dose élevée). On n'a signalé aucune lésion gastro-intestinale ni histologique.

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					DSENO proposée : 3,93 mg/kg/jour.

Études de cancérogénicité :

Le potentiel cancérogène du périndopril et de l'indapamide a été évalué dans le cadre d'études à long terme chez 2 espèces animales (la souris et le rat). Étant donné que les résultats de ces études ont été négatifs, aucune nouvelle étude n'a été menée sur l'association de ces agents.

Études de mutagénicité :

Comme le périndopril et l'indapamide évalués séparément n'ont pas présenté de potentiel mutagène dans le cadre d'une série d'études de mutagénicité et d'aberration chromosomique, aucune nouvelle étude n'a été menée sur leur association.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de tératogénicité

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	Du jour 6 au jour 17 de la gestation	25	Orale	0 1,31 5,25 21,0	Aucun effet tératogène n'a été observé; une DSENO de 21 mg/kg/jour peut donc être proposée pour cette étude. Comme dans les études portant sur l'indapamide et le périndopril en monothérapie, le gain pondéral et la consommation de nourriture ont diminué en fonction de la dose, alors que la consommation d'eau a augmenté. Ces effets observés chez les rates gravides n'ont pas affecté les paramètres liés à l'implantation et au développement embryonnaire, mais ont entraîné une diminution du poids moyen des fœtus et un retard de l'ostéoformation (à faible dose et aux doses supérieures).

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Lapin	Du jour 6 au jour 18 de la gestation	20 (groupe témoin) 25 (groupes de traitement)	Orale	0 1,3 3,3 8,2	On a constaté des diminutions dépendantes de la dose du gain pondéral, une augmentation de la consommation de liquide et des épisodes de diarrhée chez les mères à toutes les doses. Il y a eu une augmentation des pertes après implantation des ovules fécondés et une légère diminution du poids des fœtus. La fréquence des diverses malformations observées chez les fœtus des mères traitées n'était pas statistiquement ni significativement différente de celle qu'on a notée dans les portées témoins et était comparable aux résultats obtenus à ce jour avec la souche et les espèces utilisées dans cette étude. DSENO proposée : < 1,3 mg/kg/jour pour ce qui est des effets observés chez les femelles gravides et > 8,2 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité embryo-fœtale et du potentiel tératogène.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Périndopril erbumine

Études *in vitro*

Le périndopril était 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 démontré une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le périndopril ($IC_{50} = 2 \times 10^{-9}$ M et 800×10^{-9} M, respectivement). Le périndoprilate et le ramiprilate (diacide actif du ramipril) présentaient un potentiel inhibiteur similaire envers l'enzyme de conversion plasmatique chez le rat ($IC_{50} = 2$ à 3×10^{-9} M). L'activité de ces 2 diacides dépassait celle de l'énalaprilate ou du captopril (IC_{50} de 1 à 6×10^{-8} M).

Études *in vivo*

On a évalué *in vivo* l'inhibition de l'ECA dans le plasma après 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. Après une administration 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 d'administration par voie orale (10 mg/kg) à des rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'ECA était principalement observée dans les reins (96 %), l'aorte (64 %), le cœur (52 %), les poumons (36 %) et le cerveau (26 %). Après une administration par voie orale à raison de 1 mg/kg à des rats spontanément hypertendus ayant fait l'objet d'une réplétion sodique, le périndopril a été plus puissant que l'énalapril (1 mg/kg) tant pour ce qui est de l'intensité (91 % d'inhibition comparativement à 64 %, 4 heures après l'administration) que de la 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 80 % d'inhibition de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec 40 à 60 % d'inhibition demeurant 24 heures après l'administration de la dose. Des doses orales multiples de périndopril pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé l'effet d'inhibition sur l'ECA plasmatique et ont démontré que le périndopril produisait des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité de la rénine plasmatique.

Indapamide

Action antihypertensive

Chez les animaux en bonne santé, l'indapamide n'a eu aucun effet antihypertenseur.

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

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

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

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

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

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

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

Action sur les reins

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

L'indapamide n'a pas eu d'effet sur le débit de filtration glomérulaire ni sur l'hémodynamique rénale chez le chien, ce qui semble indiquer qu'il a agi directement sur les tubules rénaux. Des études sur la clairance de l'eau libre positive et négative semblaient indiquer que la diurèse pourrait résulter d'une inhibition de la réabsorption d'eau, de sodium et de chlorure dans la partie proximale du tube distal du néphron.

Association périndopril/indapamide

Effets antihypertenseurs de l'association périndopril / indapamide

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

- À la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 mois, l'association a produit un effet antihypertenseur significatif, entraînant une diminution moyenne de la tension artérielle systolique de 21 % (24 heures après l'administration de la dernière dose);
- Ces effets étaient liés à la dose, les diminutions moyennes atteignant 17 %, 28 % et 47 % après 6 semaines de traitement à des doses de 0,3, de 1 et de 3 mg/kg/jour, respectivement;
- Chez les rats Dahl sensibles au sel, une dose de 6 mg/kg/jour a normalisé la TA (-31 %), alors que les doses correspondantes de périndopril et d'indapamide administrées séparément ont eu un effet minime sinon nul sur la TA.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

- 1 Monographie de COVERSYL^{MD} PLUS LD, COVERSYL^{MD} PLUS, COVERSYL^{MD} PLUS HD, à 2 mg / 0,625 mg, à 4 mg / 1,25 mg et à 8 mg / 2,5 mg périndopril erbumine / indapamide. Servier Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 264225 (21 octobre 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE

Comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE**.

Mises en garde et précautions importantes

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Administré pendant la grossesse, APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE peut provoquer des lésions ou même la mort du fœtus

Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, arrêtez le traitement et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Pour quoi APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est-il utilisé?

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est utilisé chez l'adulte pour traiter l'hypertension (**pression artérielle élevée**) légère à modérée.

Comment APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE agit-il?

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE contient 2 médicaments, le périndopril et l'indapamide. Ils agissent ensemble pour contrôler la pression artérielle.

- Le périndopril 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 au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -PRIL ». Il agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter le passage du sang. Cela aide à diminuer la pression artérielle.
- L'indapamide fait partie d'une classe de médicaments appelés *diurétiques* (également appelés « comprimés pour éliminer l'eau »). Il agit sur les reins, faisant en sorte qu'ils

éliminent dans l'urine l'eau et le sel dont le corps n'a pas besoin. Cela aide aussi à diminuer la pression artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE de façon régulière, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans l'avis de votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE?

Ingrédients médicinaux :

- Indapamide
- Périndopril erbumine.

Ingrédients non médicinaux :

- Lctose anhydre
- Stéarate de magnésium.

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE : comprimés contenant 2 mg de périndopril erbumine et 0,625 mg d'indapamide, comprimés contenant 4 mg de périndopril erbumine et 1,25 mg d'indapamide et comprimés contenant 8 mg de périndopril erbumine et 2,5 mg d'indapamide.

Ne prenez pas APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE si :

- vous êtes allergique :
 - au périndopril erbumine;
 - à l'indapamide ou à tout autre médicament comme l'indapamide (appelés sulfamides);
 - à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE (voir Quels sont les ingrédients dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE?).
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angioedème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
 - après avoir pris un autre inhibiteur de l'ECA;
 - ou en l'absence de cause connue (angioedème idiopathique).
- vous avez reçu un diagnostic d'angioedème héréditaire (un risque augmenté de faire une réaction allergique qui se transmet dans les familles).
- vous prenez un médicament contre l'insuffisance cardiaque qui contient l'association sacubitril/valsartan. Lorsqu'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE est administré avec

l'association sacubitril/valsartan, le risque de réaction allergique grave (angioedème) est accru. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de commencer à prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. vous prenez déjà un médicament pour baisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.

- vous éprouvez des difficultés à uriner.
- vous souffrez d'une grave maladie du foie ou d'une affection appelée encéphalopathie hépatique (perte de fonctionnement cérébral due à une maladie du foie).
- vous présentez un taux faible ou élevé de potassium dans le sang.
- vous souffrez d'une maladie appelée *insuffisance cardiaque décompensée* (aggravation d'une insuffisance cardiaque s'accompagnant de symptômes tels qu'un essoufflement, une enflure des jambes).
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. La prise d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé.
- vous allaitez. APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE passe dans le lait maternel.
- vous êtes intolérant(e) au lactose ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit total en lactase
 - Malabsorption du glucose-galactoseCar le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE.
- vous prenez des médicaments pour traiter des problèmes de rythme cardiaque.
- vous êtes sous dialyse ou recevez tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE pourrait ne pas vous convenir.
- vous présentez un rétrécissement des vaisseaux sanguins dans un rein ou dans les deux reins (sténose de l'artère rénale).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de réactions allergiques (angioedème).
- vous êtes d'origine africaine.
- vous avez récemment subi ou allez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- vous avez l'un ou l'autre des problèmes de santé ci-dessous :
 - problèmes vasculaires (vaisseaux sanguins)
 - rétrécissement du principal vaisseau sanguin prenant naissance dans le cœur (sténose aortique);
 - durcissement des artères (athérosclérose);
 - problèmes de cœur
 - problèmes liés au muscle cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique);

- problèmes liés au rythme cardiaque;
 - insuffisance cardiaque ou tout autre problème de cœur;
- pression artérielle basse;
- diabète ou problèmes de foie ou de reins;
- lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie auto-immune pouvant affecter de nombreuses parties du corps;
- maladie de la peau appelée *sclérodermie* (durcissement ou épaissement de la peau);
- état dans lequel votre corps libère en trop grande quantité une hormone appelée *aldostérone* dans votre sang (aldostéronisme primaire);
- état dans lequel votre glande thyroïde produit une trop grande quantité d'hormone (hyperparathyroïdie);
- goutte (un type d'arthrite);
- troubles musculaires, comme une douleur, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires.
- 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 baisser la pression artérielle :
 - aliskirène;
 - antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -SARTAN »;
 - médicaments utilisés pour le traitement du cancer ou pour la prévention du rejet d'organe après une transplantation, p. ex. temsirolimus, évérolimus et sirolimus. Ces médicaments peuvent augmenter le risque de réaction allergique (angioedème);
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV]). On reconnaît les DPP-IV au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -GLIPTINE »;
 - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines tels que :
 - allopurinol – pour traiter la goutte;
 - procainamide – pour traiter les battements de cœur irréguliers;
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril) pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- vous suivez un régime restrictif en sel.
- vous êtes sous hémodialyse.
- vous êtes déshydraté(e) ou avez récemment souffert de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs.
- vous êtes à risque de voir augmenter votre taux sanguin de potassium, ce qui peut être grave et peut survenir si vous prenez :
 - des succédanés du sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium
 - un type de comprimés pour éliminer l'eau (diurétique d'épargne potassique) qui

- favorise la rétention du potassium dans le corps (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride);
- d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans votre sang, p. ex. le triméthoprime, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- vous êtes sous aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang);
- vous souffrez de malnutrition;
- vous avez 65 ans ou plus. Vous pourriez être davantage exposé(e) au risque d'effets secondaires.

Autres mises en garde à connaître :

APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE peut causer des effets secondaires graves, notamment ceux-ci :

- **Réaction allergique/angioedème :** Des réactions allergiques (angioedème) provoquant une enflure des tissus sous-cutanés (sous la peau), touchant parfois le visage et la gorge, sont survenues chez des personnes qui prenaient APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. Ces réactions peuvent survenir à n'importe quel moment au cours du traitement et peuvent mettre la vie en danger. Dans de très rares cas, ces réactions ont été mortelles. Si vous subissez une réaction allergique, cessez de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- **Hypotension (basse pression artérielle) :** Vous pourriez avoir une sensation d'étourdissement ou de vertige :
 - durant les quelques jours qui suivent le début de votre traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, ou lorsque votre dose est augmentée;
 - lorsque vous faites de l'exercice;
 - lorsque le climat est chaud.

Vous devriez vous étendre si cela se produit. Si vous perdez connaissance, cessez de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE et communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Troubles sanguins :** Les inhibiteurs de l'ECA, dont APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, peuvent causer :
 - une neutropénie/agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs);
 - une thrombopénie (faible nombre de plaquettes sanguines);
 - une anémie (faible nombre de globules rouges);
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :** APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE peut provoquer une baisse du taux de sucre dans le sang chez les patients :
 - atteints de diabète qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline
 - atteints de problème de reins

Vous devez surveiller étroitement votre glycémie, en particulier au cours de votre premier mois de traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour avoir plus d'information au sujet de ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Toux : Vous pourriez développer une toux sèche et persistante pendant que vous prenez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. Cet effet disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, ou lorsque votre dose est réduite. Si vous éprouvez ce symptôme, dites-le à votre professionnel de la santé.

Problèmes oculaires (yeux) : APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE peut causer des problèmes soudains aux yeux, notamment des changements de la vision ou une douleur dans un œil ou les deux yeux :

- myopie ou difficulté à voir de loin : difficulté à voir les objets à distance
- glaucome : maladie qui endommage le nerf optique. Elle survient habituellement lorsqu'il y a une accumulation de liquide et une augmentation de la pression dans l'œil. Non traitée, elle peut entraîner une perte permanente de la vue.
- épanchement choroïdien : accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant causer des changements de la vision.

Ces problèmes oculaires peuvent se produire dans un délai suivant la prise d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE allant de quelques heures à quelques semaines. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus, cessez de prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE et obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Athlètes : APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE contient un ingrédient médicinal (indapamide) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Sensibilité accrue de la peau au soleil : Votre peau pourrait devenir sensible au soleil durant le traitement par APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. Vous devez limiter votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements pour vous protéger du soleil lorsque vous sortez à l'extérieur.

Intervention chirurgicale : Avant de subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), assurez-vous de dire à votre professionnel de la santé que vous prenez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. Votre pression artérielle peut baisser subitement lorsque vous êtes sous anesthésie générale.

Analyses de sang : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses de sang avant que vous preniez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE et au cours de votre traitement. Ces analyses permettent de vérifier :

- le taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans votre organisme
- le bon fonctionnement de votre foie ou de vos reins

- le taux de potassium dans votre sang.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE :

- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, notamment :
 - les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)
 - les médicaments contenant de l'aliskirène
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- les médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans votre sang, notamment :
 - les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride)
 - des suppléments de potassium
 - les succédanés du sel contenant du potassium
 - l'héparine – utilisée pour éclaircir le sang afin de prévenir les caillots
 - la ciclosporine, le tacrolimus – médicaments qui agissent sur le système immunitaire
 - les autres médicaments pouvant augmenter le taux sérique de potassium (p. ex. les agents qui contiennent du triméthoprime)
- la digoxine (un médicament pour le cœur)
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, notamment :
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine
 - l'insuline
 - la metformine et autres antidiabétiques pris oralement
- les médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib, ou de fortes doses d'aspirine (plus de 3 g/jour)
- les médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates (médicaments tels que la nitroglycérine utilisés pour traiter la douleur à la poitrine)
- les médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de troubles mentaux, comme la schizophrénie et la dépression, notamment :
 - le lithium
 - les médicaments de la classe des antidépresseurs tricycliques, p. ex.

- amitriptyline, imipramine et nortriptyline
 - les médicaments de la classe des antipsychotiques, p. ex. clozapine, rispéridone, pimozide, amisulpride, halopéridol, donépézil
 - les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, p. ex. paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)
- les sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- le clofibrate – un médicament utilisé pour aider à baisser le taux sanguin d'un type particulier de lipide lorsqu'il est trop élevé
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque (p. ex. digoxine, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, procaïnamide, flécaïnide)
- l'allopurinol, utilisé pour traiter la goutte
- les corticostéroïdes par voie orale utilisés pour le traitement de l'asthme
- les médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. vandétanib, oxaliplatine)
- le baclofène, utilisé pour aider à relaxer certains muscles du corps
- les comprimés de calcium ou autres suppléments de calcium
- les anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur durant une intervention chirurgicale (p. ex. propofol, sévoflurane)
- les agents de contraste iodés – utilisés pour les radiographies
- les laxatifs stimulants tels que le bisacodyl et le séné
- les antifongiques tels que l'amphotéricine B (par voie intraveineuse [i.v.]), le fluconazole
- le tétracosactide, utilisé pour traiter l'arthrite ou une maladie inflammatoire de l'intestin
- l'alcool, les barbituriques (pilules pour dormir) ou les narcotiques (puissants médicaments contre la douleur); ils peuvent entraîner une baisse de la pression artérielle et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout
- la pentamidine (utilisée pour traiter la pneumonie)
- les antibiotiques tels que la moxifloxacine, l'érythromycine par voie i.v., la gentamicine, la ciprofloxacine, la clarithromycine
- l'estramustine (utilisé pour le traitement du cancer)
- les traitements dans lesquels une machine retire le sang du corps, le filtre et retourne le sang nettoyé dans le corps (traitements extracorporels), notamment :
 - la dialyse ou l'hémofiltration, processus permettant d'éliminer les déchets du corps à la place des reins au moyen de membranes en polyacrylonitrile
 - l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement visant à retirer le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- les médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offert en association avec le valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque. Leur association avec APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE n'est pas recommandée

- le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés)
- l'anagrélide (utilisé pour réduire le nombre de plaquettes [un type de cellules sanguines nécessaire pour contrôler les saignements])
- les médicaments pour traiter les nausées et vomissements (p. ex. ondansétron, dompéridone)
- la méthadone (utilisée pour traiter des dépendances ou pour soulager la douleur intense)
- les médicaments utilisés pour prévenir la malaria (p. ex. chloroquine)
- la papavérine (un médicament utilisé pour relaxer les muscles des vaisseaux sanguins, ce qui permet d'augmenter le débit du sang)
- certains médicaments pouvant être achetés sans ordonnance qui sont connus pour augmenter la pression artérielle, notamment les médicaments utilisés pour :
 - contrôler l'appétit
 - l'asthme
 - traiter le rhume et la toux
 - traiter les allergies (p. ex. le rhume des foins)
 - traiter les problèmes de sinus

Comment prendre APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE :

- Prenez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE
 - exactement comme il vous a été prescrit.
 - environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin avant un repas, avec un verre d'eau.
- Avalez le comprimé entier.

Dose habituelle chez l'adulte :

Prenez un comprimé une fois par jour le matin, avant un repas.

Si vous avez des problèmes de reins, vous et votre professionnel de la santé déterminerez la dose qui vous convient le mieux, selon vos besoins.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- étourdissements, somnolence, fatigue, faiblesse, maux de tête, vertiges, malaise, chute
- éruptions cutanées, démangeaisons
- problèmes d'estomac, y compris douleurs dans la région de l'estomac, perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation, diarrhée; altération du sens du goût, sécheresse de la bouche
- toux (souvent décrite comme étant sèche et irritante, habituellement pire la nuit ou en position couchée)
- problèmes de sommeil
- transpiration
- crampes et/ou douleurs musculaires, douleurs articulaires, sensation de picotement et de fourmillement
- bouffées de chaleur
- picotement de la peau

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypokaliémie (diminution du taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de sauter des battements de cœur ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement		√	
Hypotension (basse pression artérielle) : étourdissements, évanouissement, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout	√		
Toux persistante		√	
PEU FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Angioedème et réaction allergique grave : éruptions cutanées, 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 provoquant des douleurs à l'estomac, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			√
Bronchospasme : difficulté à respirer et à tousser, serrement de la poitrine, respiration sifflante ou bruit de sifflement accompagnant la respiration			√
Douleur à la poitrine			
Dépression (humeur triste qui perdure) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, sentiment de culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide		√	
Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans le corps) : enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur	√		
Dysfonction érectile : incapacité d'avoir ou de maintenir une érection	√		
Hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang), pouvant causer : – déshydratation (le corps n'a pas toute l'eau dont il a besoin; il en résulte une soif extrême); – basse pression artérielle : vision trouble,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
étourdissements, vertiges, évanouissement			
Problème de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort, ou qui palpite [flutter]) : battements de cœur sautés, trop rapides ou trop forts		√	
Pemphigoïde/Pemphigus : formation de cloques de différentes grosseurs sur la peau			√
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes de reins graves) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, évacuation de l'urine moins fréquente ou absente, gain de poids			√
Hypochlorémie (diminution du taux de chlorure dans le sang) : diarrhée, fatigue ou faiblesse inhabituelles, déshydratation		√	
Hypomagnésémie (diminution du taux de magnésium dans le sang) : tremblements, fatigue ou faiblesse inhabituelles, crampes musculaires, engourdissement, problèmes du mouvement des yeux, convulsions		√	
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) : urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et convulsions		√	
Aggravation du psoriasis (maladie chronique de la peau) : formation de plaques rouges, prurigineuses (qui causent de la démangeaison) et écailleuses sur la peau		√	
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles sanguins : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe, apparition d'ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse, apparition de petits points violacés ou rouges sous la peau		√	
Accident vasculaire cérébral (AVC) (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotement soudains du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un même côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			√
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : formation de plaques surélevées rouges ou violacées sur la peau, possiblement avec une ampoule ou une croûte au centre, possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensations de brûlure légères			√
Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ressentie comme une pression ou un serrement entre les deux omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, vertiges, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir et possiblement battements de cœur irréguliers			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées et vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (graves réactions cutanées) : 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 des yeux, urines foncées			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes oculaires : – Myopie (difficulté à voir de loin) : vision floue, difficulté à focaliser sur les objets à distance, besoin de plisser les yeux, maux de tête causés par la fatigue oculaire, fatigue – Glaucome : vision floue, perception d'un halo autour des lumières, douleur et rougeur de l'œil, nausées et vomissements, maux de tête intenses			√
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : soif accrue, mictions (évacuation de l'urine) fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue	√		
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang : enflure et rougeur aux articulations		√	
Aggravation possible d'un lupus préexistant (maladie auto-immune qui survient lorsque le système immunitaire du corps se met à attaquer ses propres tissus et organes, notamment les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cœur et les poumons) : fatigue, fièvre, douleur, raideur et enflure aux articulations, éruption cutanée sur le visage qui couvre les joues et la racine			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
du nez ou éruptions cutanées ailleurs sur le corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur à la poitrine, sécheresse des yeux, maux de tête, confusion et perte de mémoire			
Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts ou les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piquûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu		√	
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires endommagés) : douleur musculaire inexplicquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines couleur thé (rouge-brun)		√	
Torsade de pointes : battements de cœur irréguliers pouvant mettre la vie en danger			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

- Conservez-le à une température comprise entre 15°C et 30°C.
- Protégez-le de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur la boîte, la plaquette alvéolée ou la bouteille.

Pour en savoir plus sur APO-PERINDOPRIL-INDAPAMIDE :

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

Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada :

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du

fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 09 mai 2023