

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr} **APO-PERINDOPRIL**

Comprimés de périndopril erbumine

Comprimés à 2 mg, 4 mg et 8 mg, voie orale

Norme Apotex

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

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

Date d'approbation initiale :
07 mars 2018

Date de révision :
01 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272361

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT 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)	5
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	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	20
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	20
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	20
7.1.5 Patients diabétiques.....	20
7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique	20

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1	Aperçu des effets indésirables	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	21
8.3	Effets Indésirables Peu Fréquents Observés Au Cours Des Essais Cliniques (< 1 %)	25
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	27
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.3	Interactions médicament-comportement.....	29
9.4	Interactions médicament-médicament.....	29
9.5	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	36
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	36
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1	Mode d'action	36
10.2	Pharmacodynamie	36
10.3	Pharmacocinétique	37
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		41
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
14	ESSAIS CLINIQUES	41
14.1	Essais cliniques par indication	42
14.2	Études de biodisponibilité comparative	51
15	MICROBIOLOGIE	52
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	52
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	71
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		72

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL (périndopril erbumine) est indiqué pour :

- Hypertension
 - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques thiazidiques.
 - L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.
 - L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine administré en concomitance avec des agents antihypertenseurs, autres que l'amlodipine et les diurétiques thiazidiques, n'ont pas été établies.

- Insuffisance cardiaque congestive
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement en association avec les diurétiques, et lorsqu'approprié, un glucoside digitalique. Le traitement doit être instauré sous stricte surveillance médicale. L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine n'ont pas été démontrées chez les patients de catégorie IV selon la classification de la « New York Heart Association » (NYHA).

- Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une coronaropathie stable.
 - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une coronaropathie stable.

Il a été démontré que le périndopril erbumine réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée et de coronaropathie stable, ou chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et présentant une coronaropathie stable, y compris les patients ayant subi une revascularisation antérieure, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement classique tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémians, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de périndopril erbumine chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

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

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL est contre-indiqué chez les patients suivants :

- Les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique ou d'œdème angioneurotique lié à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir, de même que chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Les patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car APO-PERINDOPRIL contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).
- En association avec le sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème angioneurotique. Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant de commencer à prendre APO-PERINDOPRIL.
- Les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent des inhibiteurs de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), incluant APO-PERINDOPRIL, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#) et [Fonction Rénal, 9.4 Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- Les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.
- En cas de grossesse, on doit interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-PERINDOPRIL.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Hypertension

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

Monothérapie

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

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

Traitement diurétique concomitant

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

Personnes âgées

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

Insuffisance cardiaque congestive

APO-PERINDOPRIL est généralement utilisé en association avec un diurétique et, le cas échéant, avec un glucoside digitalique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Le traitement doit être instauré sous stricte surveillance médicale. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par le périndopril, car il y a eu des cas graves d'hypotension et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lors de l'instauration du traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée grave. Si c'est possible, la dose du diurétique doit être diminuée avant l'instauration du traitement. La kaliémie est aussi à surveiller (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

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

Chez les patients atteints d'hypertension et de coronaropathie stable ou ayant subi un infarctus du myocarde et atteints de coronaropathie stable, APO-PERINDOPRIL doit être administré, de

préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez ces patients, APO-PERINDOPRIL doit être administré en plus d'un traitement classique tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémifiants, les nitrates, les inhibiteurs calciques ou les diurétiques.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie d'APO-PERINDOPRIL doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. On recommande les posologies suivantes :

Tableau 1 - Posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indications pour les enfants.

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose, mais plutôt prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Les données sur le surdosage du périndopril erbumine chez les humains sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables seraient des symptômes attribuables à une hypotension grave. En présence d'un surdosage, il est recommandé de procéder à un lavage gastrique et à la perfusion intraveineuse d'un soluté physiologique.

Cependant, les essais cliniques sur le périndopril rapportent deux cas où un patient (dose inconnue) a nécessité une aide respiratoire, et un autre patient a présenté des symptômes d'hypothermie et d'arrêt circulatoire et est décédé après avoir ingéré jusqu'à 180 mg de périndopril erbumine. L'intervention en cas de surdosage du périndopril erbumine peut donc nécessiter des mesures de soutien énergiques.

Le périndopril erbumine peut être éliminé par hémodialyse, avec une clairance d'environ 52 mL/min pour le périndopril et 67 mL/min pour le périndoprilate, son métabolite actif (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2 mg, 4 mg et 8 mg	Lactose anhydre et stéarate de magnésium. Les comprimés à 4 mg et à 8 mg contiennent également du bleu FD&C n° 2 et de l'oxyde de fer jaune

Description

Comprimés APO-PERINDOPRIL à 2 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, portant les inscriptions « APO » sur un côté et « PE2 » sur l'autre, contient 2 mg de périndopril erbumine. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 et de 100 comprimés et en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

Comprimés APO-PERINDOPRIL à 4 mg : chaque comprimé vert pâle, biconvexe et en forme de capsule, portant l'inscription « APO » sur un côté, et les inscriptions « PE » et « 4 » séparées par une rainure sur l'autre, contient 4 mg de périndopril erbumine. Offerts en plaquettes alvéolées

de 30 et de 100 comprimés et en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

Comprimés APO-PERINDOPRIL à 8 mg : chaque comprimé vert marbré, rond et biconvexe, portant les inscriptions « APO » sur un côté et « PE8 » sur l'autre, contient 8 mg de périndopril erbumine. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 et de 100 comprimés et en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Œdème angioneurotique de la tête et du cou

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

Des cas d'œdème angioneurotique touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris périndopril. L'œdème angioneurotique, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un œdème angioneurotique du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par APO-PERINDOPRIL et traiter le patient de façon adéquate, conformément aux soins médicaux reconnus, en assurant une surveillance étroite jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'œdème angioneurotique peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies aériennes; il faut rapidement instaurer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1 000 et de l'oxygène) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

L'œdème angioneurotique associé à l'emploi des inhibiteurs de l'ECA peut survenir des semaines, voire des mois après la mise en route du traitement. Les patients peuvent faire de

multiples épisodes d'œdème angioneurotique séparés par de longs intervalles sans symptômes. L'œdème angioneurotique peut s'accompagner ou non d'urticaire.

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

On a rapporté que le passage à un autre inhibiteur de l'ECA pourrait entraîner un retour de l'œdème angioneurotique. Compte tenu de la gravité potentielle de cet événement rare, on ne doit pas administrer d'autres inhibiteurs de l'ECA aux patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique (voir [2 CONTRE- INDICATIONS](#)).

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique sans lien avec un traitement par un inhibiteur de l'ECA, l'administration d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'apparition d'œdème angioneurotique (voir [2 CONTRE- INDICATIONS](#)).

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

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de la 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 avoir un risque plus élevé d'œdème angioneurotique (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, ou vice versa (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Œdème angioneurotique intestinal

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

Cancérogénicité et mutagenèse

Veuillez consulter [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Effets cardiovasculaires

Coronaropathie stable

Si un épisode d'angine de poitrine instable (majeur ou non) se produit au cours du premier

mois de traitement par le périndopril, une évaluation soigneuse du rapport bienfait/risque du traitement doit être réalisée avant de le poursuivre.

Hypotension

L'administration du périndopril erbumine peut causer une hypotension symptomatique. Lors des études américaines contrôlées par placebo, le périndopril erbumine a été associé à une hypotension chez 0,3 % des patients souffrant d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,8 % de patients additionnels. Elle est plus probable après la première ou la deuxième dose, ou après l'augmentation de la dose, et chez les patients présentant une hypovolémie causée par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodé, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La déplétion volumique et/ou en sel doit être corrigée avant de commencer le traitement par le périndopril erbumine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive grave, associée ou non à de l'insuffisance rénale, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une chute excessive de la tension artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, de l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

En raison du risque de chute de tension artérielle chez ces patients, il faut commencer le traitement par le périndopril erbumine sous surveillance médicale très étroite. Cette surveillance doit être poursuivie attentivement durant les deux premières semaines de traitement et reprise à chaque augmentation de la dose du périndopril erbumine et/ou du diurétique.

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant le périndopril erbumine à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de périndopril erbumine n'a pas été associée à une baisse significative de la tension artérielle par rapport au placebo (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Lorsqu'une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir par perfusion une solution 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. Toutefois, une diminution des doses de périndopril erbumine et/ou du diurétique administré en association doit être envisagée.

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, le périndopril erbumine doit être administré avec prudence aux patients souffrant de sténose de la valve mitrale et présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie

hypertrophique. Certaines données théoriques laissent supposer que des patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement par des vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA, car ces produits ne produisent pas une diminution aussi importante de la postcharge. Les vasodilatateurs ont tendance à faire baisser la pression diastolique et donc, la pression coronarienne, sans entraîner la réduction concomitante de la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le périndopril erbumine, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi d'APO-PERINDOPRIL en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le périndopril erbumine, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients puisque l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

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

Fonction hématologique

Neutropénie / agranulocytose / thrombopénie / anémie

Des cas de neutropénie / d'agranulocytose, de thrombopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie du collagène avec

atteinte vasculaire telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux traités avec plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de risque, et spécialement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont présenté des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)). Les patients doivent être avisés de signaler tout signe d'infection.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

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

Système immunitaire

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

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dont la dialyse est effectuée à travers des membranes à débit rapide (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et suivant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, œdème angioneurotique, essoufflement et hypotension grave. Les antihistaminiques ne permettent pas de soulager les symptômes. Chez ces patients, il faudrait envisager l'utilisation d'une autre sorte de membrane pour la dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

De rares cas de réactions anaphylactoïdes mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité par l'absorption de sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement l'utilisation de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation au venin des hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA a été provisoirement interrompue pendant au moins 24 heures, mais 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 rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et ayant reçu de façon concomitante un inhibiteur de l'ECA, y compris le périndopril erbumine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de procéder périodiquement à une numération des globules blancs chez les patients atteints de maladie du collagène avec atteinte vasculaire telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux traités avec plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de risque, et spécialement en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Surveillance de la fonction rénale

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

Surveillance des électrolytes

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

Considérations périopératoires

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, le périndopril erbumine bloque la formation d'angiotensine II, qui surviendrait autrement à la suite d'une libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension attribuable à ce mécanisme survient, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des altérations de

la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets prédisposés.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min), la posologie initiale du périndopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient, puis selon sa réponse au traitement. Une surveillance périodique des niveaux de potassium et de la créatinine sériques, devrait faire partie des examens de routine chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le périndopril erbumine, ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

Patients hypertendus et souffrant d'insuffisance cardiaque congestive

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

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension consécutive à l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'ECA peut aggraver l'insuffisance rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été signalés chez ces patients.

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale

Au cours d'essais cliniques, des élévations de la concentration d'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez 20 % des patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale. D'après l'expérience avec les inhibiteurs de l'ECA, ces élévations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez ces patients, la fonction rénale devrait être surveillée durant les premières semaines de traitement. Il faut éviter d'administrer des inhibiteurs de l'ECA aux patients ayant une sténose de l'artère rénale ou chez qui une sténose de l'artère rénale est soupçonnée. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA à un patient ayant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale expose ce patient à un risque d'insuffisance rénale aiguë.

L'inhibition de l'ECA peut également entraîner une diminution de la fonction rénale chez les patients ayant une sténose de l'artère qui achemine le sang vers un rein transplanté. On pense que la sténose de l'artère rénale fait baisser la pression dans l'artériole glomérulaire afférente; la pression hydrostatique transglomérulaire se trouve dès lors maintenue par la constriction de l'artériole efférente induite par l'angiotensine II. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA provoque le relâchement de l'artériole efférente et une forte réduction de la filtration glomérulaire, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale. L'obstruction thrombotique d'une artère rénale sténosée peut être accélérée par la prise d'un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN](#)

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Des élévations de la concentration d'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement mineures et passagères, ont été observées chez certains patients hypertendus ne présentant aucun signe clinique de pathologie vasculaire rénale préexistante. Ces élévations sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui reçoivent concomitamment un diurétique et chez ceux atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la dose d'APO-PERINDOPRIL, du diurétique, ou des deux produits peut être nécessaire. Dans certains cas, l'arrêt de l'un ou des deux médicaments peut être nécessaire. L'évaluation des patients hypertendus doit toujours inclure un examen approprié de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si une détérioration de la fonction rénale s'est produite après l'administration d'un inhibiteur de l'ECA, il est probable que l'administration d'un agent de la même classe précipite aussi cet effet. Chez ces patients, l'usage d'un agent antihypertenseur appartenant à une classe différente serait préférable. Les patients présentant une pathologie artérielle rénale unilatérale posent un problème particulier, car la détérioration de la fonction rénale peut ne pas être décelée avec la mesure de l'urée sanguine et de la créatinine sérique.

Protéinurie

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

Le périndoprilate, la forme active du périndopril, est dialysable avec une clairance de 70 mL/min (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium

Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus comparativement à 1,4 % dans le groupe placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées et un retour à la normale a eu lieu malgré la poursuite du traitement. Dans les études contrôlées, aucun patient n'a interrompu le traitement pour cause d'hyperkaliémie.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre 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 et l'acidose métabolique, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, l'éplérénone, le triamtèrene ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel contenant du potassium ou de tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (p. ex. l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, les antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine). Ces agents doivent être utilisés avec prudence avec le périndopril erbumine sinon évités (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut provoquer une augmentation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Chez certains patients, une hyponatrémie peut accompagner l'hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)). Si l'utilisation concomitante des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium et de l'urée sérique est recommandé.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par des diurétiques peut contribuer à ce risque. Une détérioration de la fonction rénale peut survenir à la suite de changements mineurs du taux sérique de créatinine, même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Fonction respiratoire

Toux

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

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

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

Sensibilité et résistance

Les patients qui présentent des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre APO-PERINDOPRIL, car il contient du lactose.

Peau

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions prurigineuses

maculopapuleuses et, parfois, de la photosensibilité, ont été rapportées chez des patients ayant reçu un autre inhibiteur de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois graves (éruptions lichénoïdes, psoriasis, pemphigus comme les éruptions cutanées, la rosacée, le syndrome de Stevens-Johnson, etc.) se sont manifestées.

Les patients qui présentent une réaction cutanée à l'emploi d'un inhibiteur de l'ECA peuvent n'avoir aucune réaction lorsqu'ils passent à un autre médicament de la même classe, mais des réactions croisées ont été rapportées.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner des lésions morbides voire mortelles chez le fœtus et le nouveau-né. Dès que la grossesse est constatée, le traitement par APO-PERINDOPRIL doit être interrompu le plus tôt possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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 exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une stricte surveillance pour déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possible. En cas d'oligurie, il faut 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.

L'hémodialyse peut être utilisée pour assurer l'élimination du périndoprilate, la forme active du périndopril (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Données chez les animaux : voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de tératogénicité](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

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

L'insuffisance rénale est fréquente chez les personnes âgées. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on prescrit APO-PERINDOPRIL à des patients âgés. La posologie de départ d'APO-PERINDOPRIL, lorsqu'il est administré à des personnes âgées, doit toujours être de 2 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance au début du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

7.1.5 Patients diabétiques

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

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

traitement.

Une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été observée au cours du traitement par le périndopril erbumine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si un patient recevant APO-PERINDOPRIL présente un symptôme inexpliqué, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, il est recommandé de réaliser un bilan complet de la fonction hépatique et tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par APO-PERINDOPRIL doit être envisagé.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et 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 être utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Hypertension

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

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

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

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

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

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

	Événements indésirables non attribués au traitement		Événements indésirables éventuellement ou probablement reliés au traitement	
	Périndopril n = 630	Placebo n = 223	Périndopril n = 630	Placebo n = 223
Protéinurie	1,8	0,5	1,1	0,5
Éruption cutanée	2,5	4,9	1,0	1,8

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

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

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral peuvent être associés à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires](#)).

Arrêt du traitement

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

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

Table 4 – Effets indésirables liés au médicament signalés chez ≥ 1 % des patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive (%)

	Périndopril n = 167	Placebo n = 170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Troubles cutanés	4,2	2,4
Douleurs abdominales (voies digestives supérieures)/gastralgie	4,2	2,9
Nausées/vomissements	3,6	1,2
Maux de tête	3,0	2,4
Palpitations	2,4	1,8
Crampes musculaires	2,4	0,0
Toux	1,8	0,6
Angine de poitrine	1,8	0,0
Dyspnée	1,8	2,4
Diarrhée	1,8	1,8
Modification de l'humeur et troubles du sommeil	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Transpiration	1,2	0,6
Dysérection	1,2	0,6

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

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

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

Événements indésirables graves survenus durant l'étude EUROPA

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

Durant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été rapportés. Peu de patients ont signalé des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients traités par le périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Dans le groupe périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, l'œdème angioneurotique chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Plus de patients recevant le périndopril (6,0 %, n = 366) que le placebo (2,1 %, n = 129) ont abandonné leur traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'autres intolérances au périndopril.

En revanche, la cardioversion auriculaire a été observée nettement plus souvent dans le groupe traité par le périndopril (0,5 %, n = 42) que dans le groupe témoin (0,3 %, n = 17).

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, leucopénie dont la neutropénie, thrombopénie, ecchymose, hématome.

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleurs auriculaires, acouphène.

Troubles de l'œil : vision anormale, larmolement, conjonctivite.

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

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

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

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

entérite, vaginite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, augmentation de l'appétit, goutte.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, myalgie, myasthénie, sciatalgie, hypertonie/crampes musculaires, douleurs lombaires.

Troubles du système nerveux : hyperkinésie, amnésie, accident vasculaire cérébral (0,2 %), troubles cognitifs, troubles de la mémoire, trouble de la perception, somnolence, problèmes d'élocution, syncope, tremblements, migraine, vertige.

Troubles mentaux : rêves anormaux, agitation, état confusionnel, dépression, humeur modifiée, nervosité, illusions, trouble du sommeil, trouble de la libido, anxiété, trouble psychosexuel.

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, irritation de la gorge, rhinorrhée, épistaxis, syndrome de toux des voies respiratoires supérieures, dysphonie, éternuement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, érythème, asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, irritation de la gorge, rhinorrhée, épistaxis, syndrome de toux des voies respiratoires supérieures, dysphonie, éternuement; sécheresse cutanée, troubles cutanés, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble muqueux.

Affections vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique, froideur des extrémités, claudication intermittente, vasodilatation, bouffée congestive, trouble vasculaire périphérique (circulation périphérique de mauvaise qualité, jambes enflées).

Événements indésirables possibles signalés avec les inhibiteurs de l'ECA

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

Modification du goût (dysgueusie)

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

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

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

Résultats des essais cliniques

Électrolytes sériques

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

Urée sanguine et créatinine sérique

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

Hématologie

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

Fonction hépatique

Une élévation des concentrations des enzymes hépatiques (ALT : 1,6 % sous périndopril erbumine comparativement à 0,9 % sous placebo; AST : 0,5 % sous périndopril erbumine comparativement à 0,4 % sous placebo) a été observée lors d'essais cliniques contrôlés par placebo menés aux États-Unis. Des élévations de la bilirubine sérique ont également été signalées (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Autre

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	Agranulocytose ou pancytopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit héréditaire en G6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombopénie, éosinophilie.
<i>Affections cardiaques :</i>	Angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, possiblement secondaires à une hypotension excessive, palpitations, tachycardie.
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Acouphène.
<i>Troubles endocriniens :</i>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<i>Troubles de l'œil :</i>	Vision anormale.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Douleurs abdominales (y compris des voies digestives supérieures), constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dysgueusie, dyspepsie, nausées, pancréatite, vomissements.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Asthénie, douleurs thoraciques, malaise, œdème périphérique, pyrexie, transpiration.
<i>Troubles hépatiques et biliaires :</i>	Hépatite cholestatique ou cytolytique.
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions :</i>	Chutes.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Hypoglycémie, hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement, hyponatrémie.
<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</i>	Arthralgie, mal de dos, œdème, hypertonie, crampes musculaires, douleur dans les membres, myalgie.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Confusion, étourdissements, maux de tête,

	paresthésie, somnolence, syncope, vertige.
<i>Troubles mentaux :</i>	Troubles de l'humeur ou du sommeil, dépression.
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, protéinurie, anurie/oligurie.
<i>Troubles du système reproducteur et mammaires :</i>	Dysérection.
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, rhinite.
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	Œdème angioneurotique (visage, membres, lèvres, membranes muqueuses, langue, glotte et/ou larynx, érythème polymorphe), érythème polymorphe, prurit, éruption cutanée, urticaire, eczéma, réactions de photosensibilité, pemphigoïde, pemphigus, aggravation du psoriasis.
<i>Affections vasculaires :</i>	Accident vasculaire cérébral (possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), hypotension, trouble vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique), phénomène de Raynaud, bouffée congestive.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucun effet sur le mode de vie n'a été établi.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique	EC É	Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur du périndopril erbumine.	On peut utiliser avec prudence des agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique (tels que les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénérgiques).
Agents provoquant la libération de rénine	EC É	L'effet antihypertenseur du périndopril erbumine est augmenté par les agents antihypertenseurs provoquant la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).	
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique	EC	Étant donné que le périndopril erbumine diminue la production d'aldostérone, une augmentation du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, substituts du sel contenant du potassium ou tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (tels que l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la cyclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et autres) aux cas d'hypokaliémie avérée, et ce avec prudence, et avec un contrôle fréquent du potassium sérique, ces agents pouvant entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Les substituts du sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium).

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de ces agents peut accentuer les effets hypotenseurs du périndopril. L'emploi concomitant avec la nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut faire baisser davantage la tension artérielle.	
Agents antidiabétiques		Les études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémiant oraux) peut accentuer l'effet hypoglycémiant et est associée à un risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène serait plus susceptible de se produire pendant les premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertenseur.	Surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.
Traitement diurétique concomitant	É	Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été instauré récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une baisse excessive de la tension artérielle lors de l'instauration du	Le risque d'un effet hypotenseur après la première dose d'APO-PERINDOPRIL peut être minimisé soit en interrompant la prise du diurétique soit en augmentant le volume ou la prise de sel avant l'instauration du traitement par des doses faibles et progressives d'APO-PERINDOPRIL. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale d'APO-PERINDOPRIL peut être diminuée, et le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance pendant plusieurs

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		traitement par un inhibiteur de l'ECA.	heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la tension artérielle. La vitesse et le degré d'absorption et d'élimination du périndopril ne sont pas affectés par la prise concomitante de diurétiques. La biodisponibilité du périndoprilate a été réduite par les diurétiques avec une diminution de l'inhibition de l'ECA plasmatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Digoxine	É	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était administrée en concomitance avec le périndopril erbumine, mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du périndopril/périndoprilate n'est toutefois pas exclu.	
Inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients traités simultanément par un inhibiteur de la DPP-4 peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-PERINDOPRIL chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-4, ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou).
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant	EC	Incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
de l'aliskirène			diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients (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 (angioœdème).	Utiliser avec précaution lorsqu'APO-PERINDOPRIL est administré conjointement avec l'estramustine.
Traitements par circulation extra-corporelle		Les traitements par circulation extracorporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (p. ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité au sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.
Gentamicine		Les données recueillies chez l'animal indiquent la possibilité d'une interaction entre le périndopril et la gentamicine. Cependant, cette interaction n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'humain.	Il faut envisager avec prudence l'administration de ces deux médicaments en concomitance.
Sels d'or	EC	Des réactions nitritoïdes	Utiliser avec précaution

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		(symptômes comprenant bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA (dont le périndopril) de façon concomitante.	lorsqu'APO-PERINDOPRIL est administré conjointement avec des sels d'or.
Lithium	É	Des augmentations du taux de lithium sérique et des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportées chez des patients recevant du lithium en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA.	L'administration concomitante de ces médicaments doit se faire avec prudence, et un contrôle fréquent du taux sérique de lithium est recommandé. Si un diurétique est aussi utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être encore plus élevé.
Inhibiteurs de la mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de la mTOR peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-PERINDOPRIL chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR, ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (≥ 3 g/jour)		L'administration d'un AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS exercent également un effet additif sur l'élévation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est détériorée, comme les patients âgés ou déshydratés.

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer un œdème angioneurotique. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par APO-PERINDOPRIL chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou).
Sacubitril/valsartan		L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'œdème angioneurotique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de péridopril avant d'amorcer un 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'amorcer un traitement par le péridopril (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.	Utiliser avec précaution lorsqu'APO-PERINDOPRIL est administré conjointement avec des sympathomimétiques.
Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques		L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	Utiliser avec précaution lorsqu'APO-PERINDOPRIL est administré conjointement avec ces médicaments.

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 le taux ni l'étendue de l'absorption du péridopril. Cependant, le taux de biotransformation du péridopril en

périndoprilate est réduit, ce qui entraîne une diminution de la biodisponibilité du périndoprilate de 35 %. Il est donc recommandé de prendre APO-PERINDOPRIL avant un repas.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, produisant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium](#)). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif de la libération de rénine rénale qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, l'administration de périndopril erbumine peut retarder la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. On ne sait toutefois pas si ce mécanisme contribue aux effets thérapeutiques du périndopril erbumine.

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

10.2 Pharmacodynamie

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de périndopril erbumine entraîne une diminution de la tension artérielle à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses

recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de tension artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75 à 100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de tension artérielle entre une et deux prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5 à 1,0 mm Hg. L'interruption brusque du traitement par le périndopril erbumine n'a pas été associée à une augmentation rapide de la tension artérielle. Lors d'études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une réduction de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration simultanée de périndopril erbumine avec un diurétique de type thiazidique entraîne des effets antihypertenseurs synergiques.

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

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

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

L'efficacité du périndopril erbumine pour réduire le risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 6a – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du périndopril et du périndoprilate (moyenne ± ET) après administration orale répétée de trois

**doses du sel de périndopril erbumine chez des volontaires sains masculins
(C_{max}, T_½, ASC)**

		C_{max} (ng/mL)	T_½,l (h)	ASC (ng.h/mL)
2 mg de périndopril erbumine	Périndopril	20 ± 4,9	0,41 ± 0,07	23 ± 3,9
	Périndoprilate	4,9 ± 1,2	ND	72 ± 15
4 mg de périndopril erbumine	Périndopril	36 ± 11	0,47 ± 0,13	47 ± 8,0
	Périndoprilate	11,0 ± 3,4	ND	122 ± 27
8 mg de périndopril erbumine	Périndopril	83 ± 27	0,41 ± 0,06	94 ± 16
	Périndoprilate	22 ± 6,5	ND	212 ± 38

ND : non déterminé

Tableau 6b : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du périndopril et du périndoprilate : analyse combinée de la pharmacocinétique dans la population (clairance, volumes de distribution central et périphérique)

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

Absorption

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

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

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

Distribution

La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10 à 35 %), bien que cette liaison soit dépendante de la concentration due à la liaison saturable du périndoprilate avec

l'enzyme de conversion de l'angiotensine en circulation. Le volume de distribution est d'approximativement 0,5 L/kg pour le périndoprilate non lié.

Métabolisme

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

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

Les deux voies de formation du périndoprilate qui ont été détectées et quantifiées sont l'hydrolyse avant l'arrivée du périndopril dans la circulation générale (effet de premier passage) et l'hydrolyse dans la circulation générale. Le périndopril est en effet sensible à l'effet de premier passage, avant l'arrivée dans la circulation générale, qui représente 63 % du processus de formation du périndoprilate. Le 37 % restant est attribuable à l'hydrolyse du périndopril en périndoprilate dans la circulation générale.

Élimination

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants:** l'innocuité et l'efficacité du périndopril erbumine chez les enfants n'ont pas été établies. L'administration du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.
- **Personnes âgées :** lors d'une étude de pharmacocinétique avec administration d'une dose unique, les pics de concentration plasmatique moyens de périndoprilate étaient significativement plus élevés chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité plus élevée et d'une élimination rénale réduite chez les sujets âgés.

La pharmacocinétique du périndopril à dose unique et à doses multiples a fait l'objet d'une étude menée chez des sujets âgés hypertendus (âgés de 72 à 91 ans). L'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été environ deux fois plus élevées que celles observées chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations plus élevées de

périndoprilate observées chez ces patients sont reflétées par l'inhibition plus grande de l'ECA (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

- **Sexe** : l'efficacité du périndopril erbumine n'est pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : les différences pharmacocinétiques attribuables au polymorphisme génétique n'ont pas été étudiées.
- **Origine ethnique** : les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients de race blanche. Les bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, sur le plan de la réduction du risque de maladie coronarienne, n'ont pas été étudiés de façon approfondie chez les personnes de race noire.
- **Insuffisance hépatique** : la biodisponibilité du périndoprilate est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique étaient environ 50 % plus élevées que celles observées chez les sujets sains ou les patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale.
- **Insuffisance rénale** : chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du périndoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Avec une clairance de la créatinine à 30 à 80 mL/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de la créatinine chute sous 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. La posologie d'APO-PERINDOPRIL doit donc être ajustée chez les patients ayant une clairance à la créatinine sous 30 mL/min.

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et 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

Nom propre : périndopril erbumine (USAN)
périndopril tert-butylamine (Ph. Eur.)

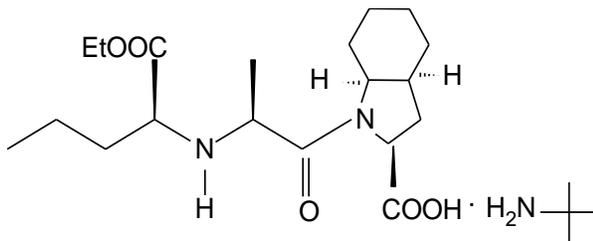
Nom chimique : 1) 1*H*-indole-2-acide carboxylique, 1-[2-[[1-(éthoxycarbonyl)butyl] amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2*S*-[1*R**(*R**), 2*α*,3*αβ*,7*αβ*]]-, composé avec la 2-méthyl-2-propanamine (1:1)
2) (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylique, 1-ester éthylique, composé avec la *tert*-butylamine (1:1)

Formule moléculaire et
masse moléculaire :

Périndopril : C₁₉H₃₂N₂O₅, 368,47

Périndopril tert-butylamine : C₁₉H₃₂N₂O₅ • C₄H₁₁N, 441,60

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche ou presque blanche très soluble dans l'eau et l'alcool et peu soluble dans le chlorure de méthylène.

pH : 8,08 (solution à 1 % dans l'eau)

pKa : les valeurs calculées pour l'acide libre du périndopril sont les suivantes :
3,17 ± 0,20 (groupe carboxy); 5,66 ± 0,39 (amine secondaire).

14 ESSAIS CLINIQUES

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

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension

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

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées aux États-Unis sur l'hypertension essentielle légère à modérée

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
Protocole PB	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et précédée d'une période de présélection de 4 semaines avec placebo à simple insu	Placebo ou périndopril erbumine à 2 mg, 4 mg, 8 mg ou 16 mg 1 f.p.j. Voie orale; adaptation posologique 12 semaines; prolongation ouverte de 24 mois	293 (Efficacité : 258) Placebo : 58 2 mg : 62 4 mg : 57 8 mg : 59 16 mg : 57	53,1 [30-71] 51,1 [29-74] 56,3 [32-76] 51,2 [26-78] 51,2 [24-73]	57,3/42,7
Protocole PC	Étude randomisée, à double insu, en groupes parallèles avec ajustement forcé des doses, précédée d'une période de présélection de 4 semaines avec placebo à simple insu	Placebo ou périndopril erbumine de 4 à 16 mg/jour; administration en une ou deux prises quotidiennes Ajustement forcé des doses toutes les 4 sem.; 16 semaines; prolongation ouverte de 24 mois	289 Placebo : 59 1 f.p.j. 117 2 f.p.j. 113	51,0 [23-72] 55,0 [27-82] 53,0 [22-79]	63,0/37,0

Insuffisance cardiaque congestive

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

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études cliniques dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (plage) en années	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
NP00032	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude: diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 3 mois	Périndopril : 61 Placebo : 64	59,5 ± 0,8 [37-75]	75,2/24,8
NP05251	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et groupes parallèles	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude: diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 3 mois	Périndopril : 106 Placebo : 106	57,2 ± 10,2 [18-77]	80,2/19,8

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

L'efficacité de périndopril erbumine pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA, NP15314) qui était une étude multicentrique, à répartition aléatoire, menée à double insu, contrôlée par placebo, qui comparait le périndopril erbumine administré en plus d'un traitement classique tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les inhibiteurs calciques ou les diurétiques.

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (plage) en années	Sexe H/F
Étude de morbidité/mortalité					
NP15314 (Étude EUROPA)	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Périndopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg, puis dose augmentée à 8 mg (1 prise par jour), par voie orale en plus d'un traitement classique, 4,2 ans	Périndopril : 6 110 Placebo : 6 108	60,1 ± 9,3 [26-89]	85,4/ 14,6

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

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

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

Hypertension

Résultats relatifs à l'efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité des deux études américaines multicentriques menées à double insu, contrôlées par placebo (protocoles PB et PC) pour évaluer le traitement par le périndopril erbumine chez les patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée sont présentés dans le tableau 10. Dans l'étude PB, les résultats de la tension artérielle (TA) sont ceux observés à la concentration minimale (mesures prises avant l'administration du médicament) et à la concentration maximale (mesures prises 6 heures après l'administration du médicament), tandis que dans l'étude PC, seules les mesures à la concentration minimale (avant l'administration du médicament) ont été recueillies. Dans les deux études, les mesures de la tension artérielle ont été prises en position couchée.

Tableau 10 – Résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux paramètres d'évaluation dans les études cliniques américaines pivots contrôlées par placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée

	Mesures de la TA à la concentration minimale				Mesures de la TA à la concentration maximale				Rapport min/max
	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la TA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la TA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Variation à la concentration minimale / variation à la concentration maximale
	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	%
Étude PB									
TA systolique									
Placebo	151,5	152,2	0,7	--	153,8	150,9	-2,9	--	--
Pér. 2	153,6	150,9	-2,7	-3,4	154,7	147,2	-7,5	-4,6	73,9
Pér. 4	153,8	149,1	-4,7	-5,4	154,1	144,9	-9,2 ¹	-6,3	85,7
Pér. 8	152,5	141,3	-11,2 ¹	-11,9	153,0	137,1	-15,9 ¹	-13,0	91,5
Pér. 16	154,2	144,6	-9,6 ¹	-10,3	154,6	139,1	-15,5 ¹	-12,6	81,7
TA diastolique									
Placebo	99,5	97,7	-1,8	--	99,6	94,8	-4,8	--	--
Pér. 2	99,3	94,8	-4,5	-2,7	100,4	93,2	-7,2	-2,4	112,5
Pér. 4	101,2	95,3	-5,9 ¹	-4,1	99,8	91,4	-8,4 ¹	-3,6	113,9
Pér. 8	100,2	92,3	-7,9 ¹	-6,1	100,1	89,0	-11,1 ¹	-6,3	96,8
Pér. 16	100,0	92,7	-7,3 ¹	-5,5	99,1	86,9	-12,2 ¹	-7,4	74,3

	Mesures de la TA à la concentration minimale				Mesures de la TA à la concentration maximale				Rapport min/max
	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la TA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la TA avec le périndopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Variation à la concentration minimale / variation à la concentration maximale
	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	%
Étude PC									
TA systolique									
Placebo	152,8	154,6	1,8	--	NM	NM	--	--	--
Pér. 4 à 16 mg 1 f.p.j	155,8	144,8	-11,0 ¹	-12,8	NM	NM	--	--	--
Pér. 4 à 16 mg 2 f.p.j	151,8	140,4	-11,4 ¹	-13,2	NM	NM	--	--	--
TA diastolique									
Placebo	100,5	97,9	-2,6	--	NM	NM	--	--	--
Pér. 4 à 16 mg 1 f.p.j	100,3	92,1	-8,2 ¹	-5,6	NM	NM	--	--	--
Pér. 4 à 16 mg 2 f.p.j	99,5	90,9	-8,6 ¹	-6,0	NM	NM	--	--	--

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

NM : Non mesuré – La tension artérielle à la concentration maximale n'a pas été mesurée dans l'étude PC.

1 f.p.j. : une fois par jour

2 f.p.j. : deux fois par jour

Insuffisance cardiaque congestive

Résultats relatifs à l'efficacité

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

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

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

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

Cette étude contrôlée par placebo à double insu d'une durée de 3 mois a montré que le périndopril erbumine (de 2 à 4 mg administrés par voie orale une fois par jour) avait entraîné une réduction des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique légère à modérée et qui, au début de l'étude, recevaient un diurétique et un digitalique. L'amélioration clinique a été confirmée par une augmentation de la durée de l'épreuve d'effort et associée à un profil d'innocuité clinique et biologique favorable.

Tableau 11 – Résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation primaire et secondaire des études dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

Critères d'évaluation	Valeur associée pour le périndopril	Valeur associée pour le placebo	Valeur p (ensemble d'analyse intégral)
Étude NP00032			
Variation p/r au début de l'étude :	Périndopril :	Placebo :	
Durée de l'épreuve d'effort	+130 \pm 19 s	+23 \pm 19 s	$p < 0,001$
Critères d'évaluation secondaires			
Classe d'IC	-0,6 \pm 0,1	-0,2 \pm 0,1	$p = 0,017$

Score total d'IC	-3,1 ± 0,5	-0,5 ± 0,5	p < 0,001
Ratio cardiothoracique	-0,023 ± 0,008	-0,006 ± 0,005	p = 0,071
Étude NP05251			
Variation p/r au début de l'étude :	Périndopril :	Placebo :	
Durée de l'épreuve d'effort	75,4 ± 126,3 s	46,9 ± 148,9 s	p = 0,152
Patients correspondant aux classes III-IV de la NYHA seulement	106 ± 149 s	1,2 ± 145 s	p = 0,023

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

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

Le critère principal d'efficacité était la variation de la durée de l'épreuve d'effort. Les critères secondaires étaient les suivants : variation du score global de gravité de l'IC et changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA; variation du ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire; variation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG); débit cardiaque (DC); consommation maximale d'O₂ (VO₂max) et seuil anaérobie; et nombre de patients ayant répondu au traitement selon l'évaluation globale de l'efficacité.

L'augmentation de la durée de l'épreuve d'effort a été plus importante dans le groupe traité par le périndopril comparativement au groupe placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative; l'augmentation de la durée a été respectivement de 84,4 (É.-T. de 126,4) et de 55,0 (É.-T. de 148,5) secondes (p = 0,21) dans l'analyse selon le protocole. La valeur p était de 0,15 pour l'analyse en intention de traiter.

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

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

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

Résultats relatifs à l'efficacité

L'étude EUROPA a montré que le périndopril réduisait nettement le risque relatif d'événements associés au critère d'évaluation principal (taux annualisé de rechutes [TAR] = -1,9 %, tableau 12). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du périndopril sur le critère principal, avéré après environ un an de traitement, est devenu statistiquement significatif après 3 ans de traitement ([figure 1](#)). La réduction des tensions artérielles systolique et diastolique était supérieure de $4,9 \pm 16,3$ mm Hg et $2,4 \pm 8,7$ mm Hg dans le groupe traité par le périndopril par rapport au groupe recevant le placebo durant toute l'étude ([figure 2](#)).

Tableau 12 – Critère principal et réduction du risque relatif

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

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

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

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

Figure 1 – Délai avant la survenue du premier événement du critère d'évaluation principal

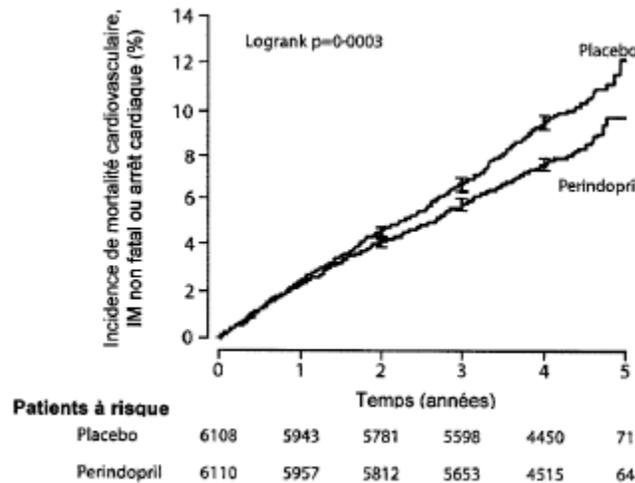


Figure 2 – Tensions artérielles systolique et diastolique pour les groupes sous péridopril et sous placebo (période de traitement à double insu)

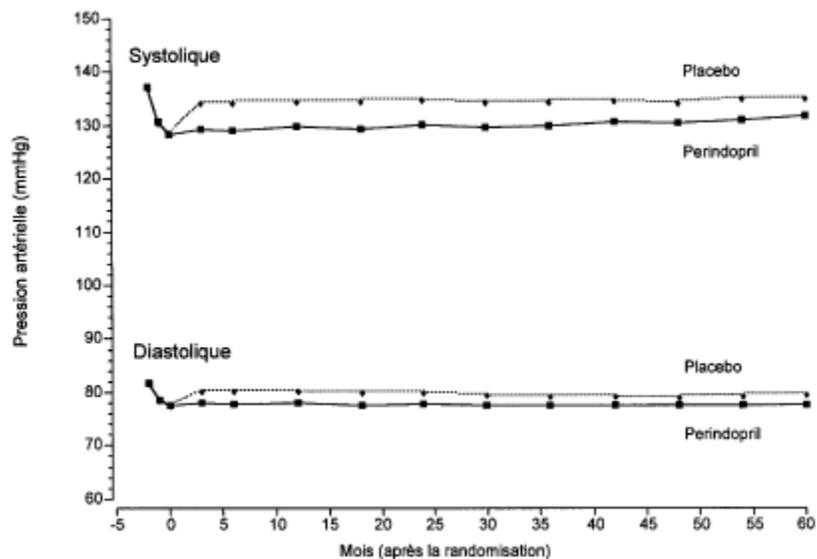
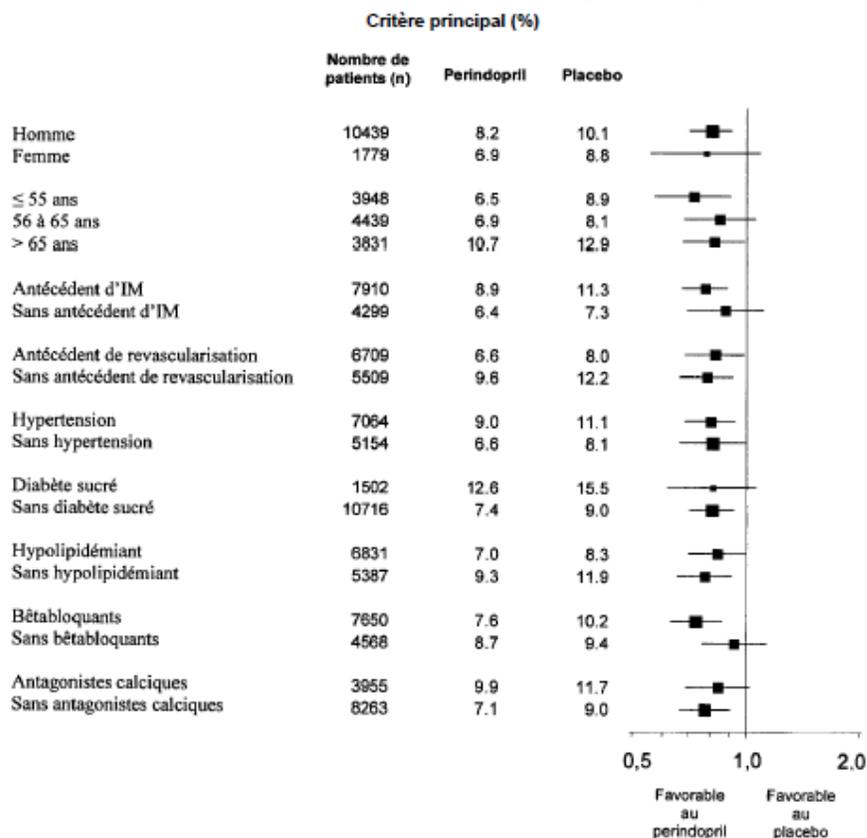


Figure 3 – Effet du traitement par le périndopril dans les sous-groupes prédéfinis



14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude randomisée, à dose unique et croisée à 2 voies de biodisponibilité comparative des comprimés APO-PERINDOPRIL à 8 mg (Apotex Inc.) par rapport aux comprimés COVERSYL^{MD} à 8 mg (Servier Canada Inc.) a été réalisée chez des hommes et des femmes en bonne santé à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 15 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Résumé des études de biodisponibilité comparative

Périndopril (1 x 8 mg en comprimé) Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	73,548 76,101 (33)	66,223 68,596 (35)	111,1	103,6 – 119,0
ASC _I (ng•h/mL)	73,544 79,447 (31)	67,024 69,358 (34)	109,7	104,4 – 115,3
C _{max} (ng/mL)	60,912 64,019 (35)	59,430 62,709 (38)	102,5	92,7 – 113,3
T _{max} ³ (h)	0,67 (0,50 – 1,25)	0,67 (0,50 - 1,50)		
T _{1/2} ⁴ (h)	0,72 (17)	0,74 (39)		
¹ APO-PERINDOPRIL (périndopril erbumine), 8 mg (Apotex Inc.) ² COVERSYL ^{MD} (perindopril erbumine), 8 mg (Servier Canada Inc.) ³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	i.v.	M	704 (693-715)
		F	679 (667-690)
Souris	orale	M	> 2 500
		F	> 2 500
Rat	i.v.	M	323 (315-331)
		F	423 (407-440)
Rat	orale	M	> 3 000
		F	> 3 000
Chien	orale	M	> 1 600

Espèces	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
		F	> 1 600

Il n'y a eu aucun cas de mortalité lors des études sur l'administration par voie orale chez les rats et les souris.

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

- Symptômes convulsifs et dyspnée grave chez les souris;
- Hypermobilité considérable chez les rats;
- Décès par un arrêt respiratoire dans les minutes suivant l'injection.

Chez les chiens recevant des doses croissantes de périndopril erbumine par voie orale, des vomissements, une diminution de l'activité, de la salivation et des symptômes de tachycardie, mais sans mortalité, ont été observés.

Études de toxicité chronique

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

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	orale	0, 1, 3, 12	<p>Légère diminution de l'ingestion d'aliments à 3 mg/kg et 12 mg/kg (mâles : dans le groupe à 3 mg/kg/jour, légère baisse transitoire de la consommation alimentaire aux semaines 3 [-13 %], 6 [-10 %] et 7 [-8 %]. Après la semaine 7, la consommation alimentaire moyenne variait autour de la valeur témoin \square 6 %.</p> <p>Dans le groupe à 12 mg/kg/jour, la chute transitoire de la consommation alimentaire a été particulièrement prononcée de la S2 à la S7 : -8 à -16 %. Ensuite, la valeur a fluctué de -6 % à +1 % autour de la valeur témoin.</p> <p>Femelles : aucune différence au cours de l'étude.</p> <p>Polydipsie marquée dans tous les groupes, accompagnée de polyurie, plus particulièrement chez les mâles.</p> <p>Consommation d'eau, comparativement au groupe témoin :</p> <p>Mâles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +29 % à +51 % à partir de la S9.</p> <p>3 mg/kg/jour : +93 % à +139 % à partir de la S7</p> <p>12 mg/kg/jour : +90 % à +129 % à partir de la S5</p> <p>Polydipsie réversible, comme le démontre l'étude sur le rétablissement.</p> <p>Femelles : pas de différence significative entre les groupes traités et le groupe témoin. Augmentation de la consommation d'eau dans les groupes à 1 et 3 mg/kg/jour (+11 et +9 %, respectivement) et baisse modérée de la consommation dans le groupe à dose plus forte (-2,8 %) de S1 à S26.</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>Volume urinaire, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +93 % 1 mg/kg/jour : +49 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +108 % 3 mg/kg/jour : +59 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +63 % 12 mg/kg/jour : +17 %</p> <p>Chez les mâles : changements biochimiques liés aux troubles de la fonction rénale.</p> <p>Tout au long de l'étude :</p> <p>Urémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +19 % 1 mg/kg/jour : +1,5 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +226 % 3 mg/kg/jour : +8,7 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +363 % 12 mg/kg/jour : +15 %</p>

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	orale	0, 1, 3, 12	<p>Créatininémie moyenne, comparativement aux groupes témoins :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -0,8 % 1 mg/kg/jour : -1,4 %</p> <p>3 mg/kg/jour : +17 % 3 mg/kg/jour : -1,4 %</p> <p>12 mg/kg/jour : +27 % 12 mg/kg/jour : +1,1 %</p> <p>Sodium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoins :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -2,9 % 1 mg/kg/jour : -1,7 %</p> <p>3 mg/kg/jour : -3,9 % 3 mg/kg/jour : -1,2 %</p> <p>12 mg/kg/jour : -2,9 % 12 mg/kg/jour : +1,0 %</p> <p>Potassium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoins :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +2,9 % 1 mg/kg/jour : +1,8 %</p>

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

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>Augmentation de l'incidence de néphrite interstitielle et néphrite tubulaire. Néphrite interstitielle :</p>

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

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					comparable dans tous les groupes.

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information										
					<p>Augmentation de la glycémie en fonction de la dose (tout au long de la période de traitement, pour les mâles : +19 % et +23 % et pour les femelles : +5,6 % et +3,6 % dans les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour, respectivement, comparativement au groupe témoin) et du cholestérol (femelles : les groupes sont demeurés comparables tout au long de l'étude; mâles : le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour sont demeurés comparables tout au long de l'étude; pour les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour, respectivement, l'augmentation du cholestérol sanguin total a été de +15 % et +19 % comparativement au groupe témoin).</p> <p>Hypoprotéinémie modérée (mâles : la plus forte baisse a été observée à la S14, soit -3 %, -7 % et -6 % comparativement au groupe témoin pour les 3 groupes traités, respectivement; femelles : effet maximal (-3 %) observé dans le groupe à 3 mg/kg/jour aux S14 et S26).</p> <p>Réduction de la masse cardiaque, comparativement aux groupes témoins :</p> <table> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour :</td> <td>-12 %</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour :</td> <td>-8 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour :</td> <td>-23 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour :</td> <td>-9 %</td> </tr> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour :	-12 %	1 mg/kg/jour :	-8 %	3 mg/kg/jour :	-23 %	3 mg/kg/jour :	-9 %
Mâles :	Femelles :														
1 mg/kg/jour :	-12 %														
1 mg/kg/jour :	-8 %														
3 mg/kg/jour :	-23 %														
3 mg/kg/jour :	-9 %														

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>12 mg/kg/jour : -10 % 12 mg/kg/jour : -10 %</p> <p>Toutes ces valeurs sont statistiquement plus basses que celles du groupe témoin. Effet réversible après l'arrêt du traitement pour tous les groupes traités.</p> <p>Emphysème bulleux plus fréquent dans les poumons des animaux traités :</p> <p>Témoin 1 mg/kg/jour 3 mg/kg/jour 12 mg/kg/jour Mâles 0 2/15 13/16 13/15 Femelles 4/15 9/15 11/15 13/15</p>

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Fischer 344)	18 mois	20 M + 20 F	orale	0, 0,75, 2, 7,5	<p>Pour toutes les doses : retard de croissance (mâles : diminution du gain pondéral comparativement au groupe témoin tout au long de l'étude variant de -9 à -16 % dans le groupe à 0,75 mg/kg/jour et de -7 % à -11 % dans les 2 groupes à doses plus élevées; Femelles : -4 % à -6 % comparativement au groupe témoin à partir de la deuxième semaine de traitement, avec un maximum de -11 %, -10 % et -7 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour, respectivement) et une réduction transitoire de l'ingestion de nourriture (n'excédant pas -16 % chez les mâles et -19 % chez les femelles).</p> <p>Augmentation de l'urémie, en fonction</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>de la dose (mâles : durant la première série de prélèvements sanguins [12^e semaine], augmentations de +12 %, +36 % et +87 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour, respectivement, comparativement au groupe témoin; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +136 %, +225 % et +254 %, respectivement; femelles : durant la première série de prélèvements sanguins, -8 %, +16 % et +37 % dans les 3 groupes traités, respectivement; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +41 % et +76 % dans les 2 groupes à plus faibles doses et de +125 % à la S53 pour le groupe à dose plus élevée) et pour la créatinine (mâles : à la fin de l'étude, la valeur atteignait +21 %, +37 % et +37 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour, respectivement, comparativement au groupe témoin; femelles : en raison d'un grand nombre de données manquantes, aucune hétérogénéité statistique n'a été rapportée entre les groupes) et pour l'élimination urinaire de sodium (mâles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +73 % à +129 %, de +34 % à +82 % et de +47 % à +49 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +57 % à +142 %, de +57 % à +132 % et de +38 % à +86 % dans les 3 groupes traités, respectivement).</p> <p>L'étude histologique a confirmé la présence de lésions rénales avec des</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
					<p>signes de néphropathie chronique aux doses élevées.</p> <p>Anémie observée (hémoglobine : mâles : une réduction importante a été observée chez les animaux traités comparativement au groupe témoin, soit -3 % à partir de la S52, de -6 % à -8 % et de -3 % à -9 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : la réduction a été notable (-5 %) seulement dans le groupe à la plus forte dose).</p>

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	14 semaines	S- : 7 groupes de 18 M N : 5 groupes de 12 M S+ : 5 groupes de 12 M	orale	S- : 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 N et S+ : 0; 4; 8; 16; 32	<p>S- : symptômes rénaux à partir de 2 mg/kg</p> <p>S+ : la dose de 32 mg/kg n'a produit aucun effet rénal majeur même dans les analyses histologiques.</p> <p>La réversibilité des effets a été améliorée par un retour à un régime normosodé.</p>
Singe (macaque de Buffon)	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 0,5, 2,5, 10	<p>Tous les groupes : perte d'appétit.</p> <p>Groupe à plus forte dose seulement : diminution du poids comparativement au poids avant le traitement (chez les mâles, perte de poids variant de -21,9 % à +5,2 % dans le groupe témoin et de -6,3 % à -12,2 % dans le groupe traité; chez</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/ jour	Information
					<p>les femelles, de -1,7 % à -5,9 % dans le groupe témoin et de -6,7 % à -12,9 % dans le groupe traité; pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité).</p> <p>L'examen histologique (les reins et le foie particulièrement) a seulement révélé des anomalies dues aux agents infectieux.</p>
Singe (macaque de Buffon)	1 an	6 M + 6 F (groupes témoin et à dose élevée) 4 M + 4 F (groupes à dose faible et à dose élevée)	orale	0, 1, 4, 16	<p>Dans le groupe à dose élevée, 1 F et 2 M sont morts ou ont dû être sacrifiés pour des raisons d'éthique en raison de diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement ont été jugés mineurs, et seule la réduction de poids des mâles traités a été liée au médicament (c.-à-d. 8 %, 16 % et 9 % plus bas que les valeurs témoins pour les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement).</p>
Singe (macaque de Buffon)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel.	2 M + 2 F (groupe témoin) 4 M + 4 F (groupe traité)	orale	Initialement : 100 mg	<p>Aux doses élevées, le produit a causé des lésions rénales de type néphrose osmotique qui ont été entièrement réversibles à la suite de l'arrêt du traitement.</p>
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupes témoin et à dose élevée) 4 M + 4 F (autres groupes)	orale	0, 1, 5, 25	<p>Variation du poids (sur toute la période de traitement, comparativement aux groupes témoins, le poids corporel a été de +39 %, +6,8 % et +11,3 % chez les mâles et de -27 %, -14 % et -79 % chez les femelles dans les groupes 1 mg, 5 mg et 25 mg/kg/jour, respectivement). Chute de tension artérielle, particulièrement la tension artérielle diastolique à la dose élevée. Sur</p>

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Posologie mg/kg/ jour	Information
					toute la période de traitement, la chute moyenne de la TAD (mesurée en mm Hg) comparativement aux groupes témoins a été de : 1,5 h après l'administration 24 h après l'administration Mâles -22 % - 17 % Femelles -23 % - 17 %

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

Cancérogénicité : Aucune indication de cancérogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les souris B₆ C₃ F₁ traitées par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de périndopril erbumine.

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

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

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au JG7	orale	<p>Mâles : réduction de la croissance sans trouble de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin était de -30 %, -36 %, -35 % pour les groupes à 1, 3, 10 mg/kg/jour, respectivement.</p> <p>Femelles : réduction de la croissance à la dose élevée. Durant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -10 % à -26 %. Durant la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain de poids moyen comparativement au témoin a été de -23 %, -21 % et -48 % dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour, respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corps jaunes a varié de 9,4 (-15 % comparativement au groupe témoin) à 10,0 (-9,9 %).</p> <p>Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.</p>
Rat (Wistar)	30 M + 30 F	0, 1, 2, 4 M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : 14 avant l'accouplement jusqu'au JG20 ou jusqu'à la mise bas.	orale	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 97 % dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites aux doses moyennes et élevées (le pourcentage d'accouplement efficace des femelles reproductrices G0 dans les 2 groupes à plus fortes doses a été 0,97 et 0,93, respectivement, comparativement à 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles. Les fœtus des mères traitées avec la dose élevée ont présenté une incidence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 % dans les</p>

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
				<p>groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe témoin) et de retard d'ossification du sternum (18 %, 20 %, 38 % dans les 3 groupes traités, respectivement), mais sans effet tératogène.</p> <p>Le taux de mortalité des petits de G₁ était plus élevé à forte dose (le taux de mortalité à la naissance n'a pas été affecté par le traitement; il était de 0 % dans les groupes à plus faibles doses et 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoin; Le taux de mortalité entre le J1 et le J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 % et 5,4 % dans les groupes à 1, 2 et 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin), et les animaux ont présenté un retard de croissance et de développement physique. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G₁, la gestation des femelles G₁ et les caractéristiques des petits G₂.</p>

JG (n) = jour de gestation; G = génération; J = jour

Études de tératogénicité

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Souris (NRMI)	De 31 à 37 F inséminées	0; 1; 4,5; 20 de JG6 à JG15	orale	Mise à part une légère, quoique non significative, baisse de poids des mères traitées avec la dose élevée entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (comparativement au groupe témoin : -14,9 %), aucune anomalie, et plus particulièrement, aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée.
Rat (Wistar)	25 F traitées	0, 1, 4, 16 de JG6 à JG7	orale	Mères : augmentation de la consommation d'eau (durant la première semaine de traitement, augmentation moyenne de +4,0 g, +5,0 g et +3,9 g/jour pour les groupes à 1, 4,

Aucun effet tératogène n'a été révélé avec le périndopril lors des études menées sur les rates, souris, lapines et macaques de Buffon gravides. En mg/m², ces multiples représentent 6 fois (chez les souris), 670 fois (chez les rats), 50 fois (chez les lapins) et 17 fois (chez les singes), la dose maximale recommandée chez l'homme (pour un adulte pesant 50 kg). En mg/kg, ces multiples représentent 60 fois (chez les souris), 3,750 fois (chez les rats), 150 fois (chez les lapins) et 50 fois (chez les singes), la dose maximale recommandée chez l'homme.

Études postnatales

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 F accouplées / groupe	0 1 2 3 1 fois/jour 7 jours/semaine De PC 15 à PP 21	orale	À la dose élevée, diminutions faibles, mais significatives de la consommation de nourriture (chez les femelles [F0], la diminution de la consommation de nourriture variait de -3,8 % à -9,3 % comparativement au groupe témoin). Tous les autres paramètres associés aux mères ou aux petits sont demeurés inchangés.
Rat (Wistar)	4 groupes 25 F 25 F 25 F 25 F	0 1 4 16 teneur en sodium dans la nourriture des rats : 0,65 g.kg. ⁻¹ 1 fois/jour 7 jours/semaine de JG17 jusqu'au sacrifice	orale	Aux doses intermédiaires et élevées, une toxicité maternelle a été observée à la fin de la gestation et a causé une baisse de la consommation de nourriture (24,1 g/jour, 22,0 g/jour et 20,5 g/jour dans les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement, c.-à-d. -4 %, -12 %, -18 % comparativement au groupe témoin) et un gain de poids (c.-à-d. -3,7 g et +1,6 g dans les groupes traités, respectivement, comparativement à +9,1 g dans le groupe témoin). La dystocie a causé le décès de 4 F durant la mise bas à la dose élevée. Il y a aussi eu beaucoup moins de nouveau-nés aux 3 doses (c.-à-d. à la naissance, le taux de mortalité était de 0,4 % chez les nouveau-nés des femelles du groupe témoin et de 3,2 %, 4,5 % et 2,3 % chez les nouveau-nés des femelles des groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement), bien que le poids moyen des petits G ₁ soit demeuré le

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
				<p>même.</p> <p>Durant la période de lactation, les doses intermédiaires et élevées ont entraîné une réduction du gain pondéral liée à la dose chez les mères G₀ (c.-à-d. un gain de poids de +36,9 g, +24,2 g, +17,3 g et +8,4 g pour le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement, soit -34 %, -53 %, -77 %, respectivement, comparativement au groupe témoin), et pour les petits G₁ (c.-à-d. un gain pondéral durant cette période de +35,5 g, +36,1 g, +28,6 g et +22,8 g dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement, soit +1,7 %, -19 %, -36 %, respectivement, comparativement au groupe témoin), avec une augmentation de la mortalité postnatale (c.-à-d. l'indice de viabilité à la fin du traitement était de 0,95, 0,87, 0,79 et 0,43 dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement). À la dose la plus forte, il y a eu un retard du développement physique et comportemental chez les petits G₁ (c.-à-d. le pourcentage de succès pour le test de détachement du pavillon de l'oreille sur LA2 était de 56 %, 24,5 % et 0 % pour le témoin et les groupes à 1 et 16 mg/kg/jour, respectivement), une réduction de la fertilité des mères G₁ (déterminée par le pourcentage de femelles gestantes par rapport aux femelles accouplées, soit 100 % dans le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour et 95 % et 74 % dans les groupes à 4 et 16 mg/kg/jour, respectivement), la présence de polyurie chez les animaux G₁ (mâles : le volume urinaire était de 16,9 mL/24 h dans le groupe témoin comparativement à 37,4 mL/24 h pour le groupe à 16 mg/kg/jour, soit une augmentation de 121 %) et de lésions rénales chez les parents G₁ (néphropathies diffuses observées chez 5 % des mâles dans le groupe à 1 mg/kg/jour et chez 25 % des femelles et 60 % des mâles à la plus forte dose;</p>

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'administration	Information
				incidence de reins en éponge de 20 % et 15 % chez les mâles et les femelles, respectivement, dans le groupe à la plus forte dose). Cependant, tous ces effets ont disparu dans la génération G ₂ .
Rat (Wistar)	2 groupes : 8 F accouplées 18 F accouplées	0 16 teneur en sodium dans la nourriture des rats : 1,9 g.kg. ⁻¹ 1 fois/jour 7 jours/semaine De JG17 jusqu'au sacrifice des mères	orale	Dans ces conditions de teneur en sodium dans la nourriture, le produit s'est avéré beaucoup moins toxique que dans l'étude précédente : bien que la croissance des mères ait été plus lente à la fin de la période de gestation (gain pondéral de +33,6 g dans le groupe témoin comparativement à +27,9 g dans le groupe traité, soit -17 %), il est devenu similaire au contrôle durant la période de lactation. Le nombre moyen de petits par portée était plus faible (c.-à-d. 12,8 % par femelle dans le groupe témoin comparativement à 11,2 % dans le groupe traité) et le taux de mortalité postnatale était 10 fois plus élevé, bien que le poids et la production d'urine des petits G ₁ aient été normaux et que les lésions rénales observées aient été les mêmes que ce qu'on observe normalement chez cette lignée de rat.

PC (n) = jour post-coït; PP (n) = jour post-partum; JG (n) = jour de gestation; G = génération

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro*

Le périndopril s'est révélé être un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) à la fois dans le plasma et 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 (CI₅₀ = 2 x 10⁻⁹M et 800 x 10⁻⁹M, respectivement). Il a été démontré que les diacides actifs du périndopril (périndoprilate) et ramipril (ramiprilate) possèdent un potentiel semblable d'inhibition de l'enzyme de conversion plasmatique du rat (IC₅₀ = 2 à 3 x 10⁻⁹M). Les deux diacides se sont révélés plus actifs que l'énalaprilate ou le captopril (IC₅₀ = 1 à 6 x 10⁻⁸M).

Études *in vivo*

À la suite d'une administration orale de périndopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), l'inhibition de l'ECA dans le plasma a été évaluée *in vivo* par la

diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le péridopril a produit une réduction dépendante à 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 péridopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) une heure après l'administration avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard. Après 4 semaines de traitement par voie orale (10 mg/kg) chez les rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'enzyme de conversion était principalement observée dans les reins (96 %), l'aorte (64 %), le cœur (52 %), les poumons (36 %) et le cerveau (26 %). Le péridopril administré oralement à 1 mg/kg à des rats spontanément hypertendus saturés en sodium s'est révélé plus puissant que l'énalapril (1 mg/kg) tant en termes d'intensité (91 % d'inhibition comparativement à 64 %, 4 heures après l'administration) que de durée d'action (68 % d'inhibition comparativement à 12 %, 12 heures après l'administration).

Chez l'homme, des doses uniques de péridopril (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 répétées de péridopril pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé l'effet d'inhibition sur l'ECA plasmatique et ont démontré que le péridopril produit des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité de la rénine plasmatique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de COVERSYL® en comprimés à 2 mg, 4 mg et 8 mg, numéro de contrôle de la présentation : 264109, Servier Canada Inc. (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

Comprimés de perindopril erbumine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-PERINDOPRIL** 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**.

Mises en garde et précautions importantes

- APO-PERINDOPRIL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Administré pendant la grossesse, APO-PERINDOPRIL peut provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.
- Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez APO-PERINDOPRIL, arrêtez le traitement et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Pour quoi APO-PERINDOPRIL est-il utilisé?

L'APO-PERINDOPRIL est utilisé chez l'adulte pour :

- traiter l'**hypertension artérielle** légère à modérée
- traiter l'**insuffisance cardiaque** légère à modérée, en association avec d'autres médicaments
- **réduire le risque de crise cardiaque** chez les patients atteints d'hypertension (pression artérielle élevée) et/ou chez les patients qui ont subi une crise cardiaque et qui sont atteints d'un type particulier de maladie du cœur (maladie coronarienne).

Comment APO-PERINDOPRIL agit-il?

APO-PERINDOPRIL fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « **-PRIL** ». APO-PERINDOPRIL agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter le passage du sang. Cela aide à diminuer la pression artérielle. Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il est important de continuer de prendre APO-PERINDOPRIL 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?

Ingrédient médicamenteux : Perindopril erbumine

Ingrédients non médicamenteux : Lactose anhydre et stéarate de magnésium. Les comprimés à 4 mg et à 8 mg contiennent également du FD&C bleu n° 2 et de l'oxyde de fer jaune.

APO-PERINDOPRIL se présente sous les formes posologiques suivantes :

comprimé à 2 mg, 4 mg et 8 mg.

Ne prenez pas APO-PERINDOPRIL si :

- vous êtes allergique au perindopril erbumine ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicamenteux entrant dans la composition d'APO-PERINDOPRIL (voir [Quels sont les ingrédients dans APO-PERINDOPRIL?](#));
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angio-œdème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
 - après avoir pris un autre inhibiteur de l'ECA;
 - en l'absence de cause connue (angio-œdème idiopathique).
- vous avez reçu un diagnostic d'angio-œdème 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 est administré avec l'association sacubitril/valsartan, le risque de réaction allergique grave (angio-œdème) 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.
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins et vous prenez déjà un médicament pour baisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez; perindopril passe dans le lait maternel.
- vous êtes intolérant(e) au lactose (car APO-PERINDOPRIL contient du lactose) ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp
 - Malabsorption du glucose-galactose
- vous êtes sous dialyse ou recevez un autre type de filtration du sang; en fonction du traitement utilisé, APO-PERINDOPRIL peut 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, 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 un historique de réactions allergiques (angio-œdème).
- 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 :
 - rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque
 - problèmes de foie
 - diabète ou problèmes de reins
 - pression artérielle basse
 - lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie autoimmune 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).
- 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 médicamenteux qui se termine par « -SARTAN »
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril) pour traiter l'insuffisance cardiaque
 - 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 (angio-œdème)
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV]). On reconnaît les DPP-IV au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -GLIPTINE »
 - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines tels que :
 - allopurinol – pour traiter la goutte (un type d'arthrite)
 - procainamide – pour traiter les battements de cœur irréguliers
- 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 susceptible de développer des taux élevés de potassium dans le sang; ceci peut être grave et peut se produire 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 sels d'or (aurothiomalate de sodium) par injection.
- vous êtes sous aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang).

Autres mises en garde à connaître :

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

- **Réaction allergique / angio-œdème** : Des réactions allergiques (angio-œdème) 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. 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 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, 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 et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, dont APO-PERINDOPRIL, peuvent causer :
 - une neutropénie/agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs)
 - une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines)
 - une anémie (faible nombre de globules rouges)
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)** : APO-PERINDOPRIL 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 problèmes de reins

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

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. Cet effet disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre APO-PERINDOPRIL, ou lorsque votre dose est réduite. Si vous éprouvez ce symptôme, dites-le à votre professionnel de la santé.

Sensibilité accrue de la peau au soleil : Votre peau pourrait devenir sensible au soleil durant le traitement par APO-PERINDOPRIL. 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. 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 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. Des étourdissements, 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 :

- médicaments qui abaissent votre tension artérielle. Notamment :
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)
 - les médicaments contenant de l'aliskirène
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
 - les bêtabloquants
- médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans votre sang. Notamment :
 - les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride)
 - les 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 triméthoprim)
- l'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte
- médicaments servant à traiter le diabète. Notamment :
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine;
 - l'insuline
 - les autres antidiabétiques pris oralement
- les sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- le baclofène, utilisé pour aider à relaxer certains muscles du corps
- l'estramustine, utilisé pour le traitement du cancer de la prostate
- les médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, tels que l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- les médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates (médicaments tels que la nitroglycérine utilisés pour traiter la douleur à la poitrine)
- la digoxine, un médicament pour le cœur
- traitements dans lesquels une machine prélève du sang dans votre corps, le filtre et renvoie le sang nettoyé dans votre corps (appelés traitements extracorporels).
Notamment :
 - la dialyse ou l'hémodilution, processus permettant d'éliminer les déchets du corps à la place des reins au moyen de membranes en polyacrylonitrile
 - l'aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement visant à retirer le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- la gentamicine, un antibiotique
- médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de problèmes mentaux, entre autre : 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 et halopéridol
- les anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur durant une intervention chirurgicale
- 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
- 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)
- certains médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance sont connus pour provoquer une augmentation de votre tension artérielle. Il s'agit notamment de

médicaments 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 :

- Prenez APO-PERINDOPRIL :
 - exactement comme il vous l'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 :

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, 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.

Les symptômes d'un surdosage comprennent, entre autres, les vertiges et les étourdissements, cela en raison d'une baisse subite ou extrême de la pression artérielle.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose d'APO-PERINDOPRIL 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?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-PERINDOPRIL. 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 et faiblesse

- toux (souvent décrite comme sèche et irritante, généralement aggravée la nuit ou en position couchée)
- infection des voies respiratoires supérieures (symptômes incluant écoulement nasal, mal de gorge)
- éruption cutanée, démangeaisons
- maux de tête, bourdonnements d'oreilles
- douleurs à l'estomac, perte d'appétit, nausées, estomac dérangé, diarrhée; altération du sens du goût, sécheresse de la bouche
- douleurs au dos
- perte du goût ou goût métallique dans la bouche
- crampes ou douleurs musculaires
- douleurs articulaires
- problèmes de sommeil (difficulté à dormir, endormissement ou somnolence)
- photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et rougeurs de la peau après une exposition au soleil
- troubles visuels (vision double, vision floue, etc.)
- sécheresse de la bouche
- fièvre
- transpiration excessive
- chutes
- picotement de la peau
- bouffées de chaleur

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Hyperkaliémie (un excès de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		√	
Hypotension (basse pression artérielle) : vertiges, évanouissements, étourdissements. Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assis à la position debout.	√		

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	
Toux persistante		√	
PEU FRÉQUENT			
Angio-œdème et réaction allergique grave : éruption cutanée, urticaire, gonflement 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, gonflement du tube digestif entraînant des douleurs d'estomac, diarrhée, nausées ou vomissements.			√
Troubles sanguins : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux, ecchymoses, saignements, faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau.		√	
Accident vasculaire cérébral/AVC (hémorragie ou caillot dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficultés à avaler ou à parler, léthargie, vertiges, évanouissements, vomissements, troubles de la compréhension, difficultés à marcher et perte d'équilibre.			√
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, culpabilité,		√	

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	
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.	√		
Problèmes de reins : modification de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue.		√	
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.			√
Autre déséquilibre électrolytique (taux trop bas ou trop élevés de minéraux essentiels tels que sodium, calcium et potassium) :		√	

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	
faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers.			
Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort, ou qui palpite [flutter]) : battements de cœur sautés, trop rapides ou trop forts, flutter rapide.		√	
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.			√
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) : urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et crises (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			
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : formation de plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec une ampoule ou une croûte au			√

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	
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.		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements de cœur accélérés, nausées et vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.			√
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (graves réactions cutanées) : toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur, boursoufflure 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, urine foncée.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
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		√	

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	
couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu.			

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 en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-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 :

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette thermoformée ou le flacon.

Pour en savoir plus sur APO-PERINDOPRIL :

- 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 : 01 août 2023