Table of Contents

Pristine PM-French 1
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
Partie 2 : Renseignements scientifiqu 39
Renseignements destinés aux patient·e·s 57

Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr] Auro-Perindopril / Indapamide

Comprimés de perindopril erbumine / indapamide

Comprimés, 2 mg / 0,625 mg, 4 mg / 1,25 mg, 8 mg / 2,5 mg Oral

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

Auro Pharma Inc
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date d'approbation initiale :
30 Juin 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 301597

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la dernière autorisation.

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7 Mises en garde et précautions 8

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Grossesse 17

7.1.2 Allaitement 18

7.1.3 Enfants et adolescents 18

7.1.4 Personnes âgées 18

7.1.5 Patients diabétiques 18

7.1.6 Patients dont la fonction hépatique est altérée 18

8 Effets indésirables 19

8.1 Aperçu des effets indésirables 19

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....21
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....22
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 23
9 Interactions médicamenteuses 25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....25
9.3 Interactions médicament-comportement 25
9.4 Interactions médicament-médicament.....25
9.5 Interactions médicament-aliment 33
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....33
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 33
10 Pharmacologie clinique.....33
10.1 Mode d'action.....33
10.2 Pharmacodynamie.....34
10.3 Pharmacocinétique.....35
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 38
12 Instructions particulières de manipulation du produit 38
Partie 2 : Renseignements scientifiques 39
13 Renseignements pharmaceutiques 39
14 Études cliniques.....40
14.1 Essais cliniques par indication 40
14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....46
15 Microbiologie 47
16 Toxicologie non clinique 48
17 Monographies de référence.....56
Renseignements destinés aux patient·e·s.....57

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg (perindopril erbumine/ indapamide) est indiqué en première intention pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

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

Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg et 8 mg / 2,5 mg ne sont pas indiqués comme traitement de première intention. Les patients chez qui l'administration concomitante du perindopril et de l'indapamide est initiée s'exposent à une hypotension symptomatique (voir 9 Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique).

L'adaptation posologique doit se faire séparément pour chacune des composantes de l'association. Si la posologie requise d'après cette adaptation posologique correspond aux concentrations fixes d'Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg et 8 mg / 2,5 mg, l'usage de ces derniers peut se révéler plus commode pour le patient. Si une adaptation posologique est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer les 2 composantes séparément (voir 4 Posologie et administration).

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

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

Bien que la réponse de la pression artérielle et le profil d'innocuité Perindopril / Indapamide aient été comparables chez les patients >65 ans et les plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

2 Contre-indications

Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg/ 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m^2).

L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement de la monographie;
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à d'autres dérivés sulfamidés;

- Chez les patients présentant un angiocœdème héréditaire/idiopathique ou des antécédents d'angiocœdème liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités);
- Chez les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Grossesse);
- Chez les femmes qui allaitent (voir 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Allaitement);
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2);
- Chez les patients atteints d'hypokaliémie;
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave;
- Chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique;
- Association avec des médicaments antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes (voir 9 Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament);
- Chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit total en lactase car Auro-Perindopril / Indapamide contient du lactose (voir 7 Mises en garde et précautions, sensibilité/résistance);
- Association avec sacubitril / valsartan en raison d'un risque accru d'angiocœdème. Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril / valsartan avant de commencer à prendre Auro-Perindopril / Indapamide;
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG <60 mL/min/1,73 m^2) (voir 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) et Rénal, ainsi que 9 Interactions médicamenteuses, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).
- Chez les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir 9 Interactions médicamenteuses)
- Chez les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir 7 Mises en garde et précautions, Rénal)

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- **Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.**
- **Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide doit être interrompu le plus tôt possible.**

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

La posologie d'Auro-Perindopril / Indapamide doit être personnalisée. Un ajustement posologique s'impose chez les patients âgés et en présence d'une insuffisance rénale.

Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg et 8 mg / 2,5 mg ne sont pas destinés au traitement de première intention et la dose de ces médicaments doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacune des 2 composantes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

L'initiation du traitement doit prendre en compte l'administration antérieure d'agents antihypertensifs, l'ampleur de l'élévation de la pression artérielle et la restriction sodée. Une adaptation posologique des autres agents antihypertensifs administrés en association avec Auro-Perindopril / Indapamide peut être nécessaire. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du périndoprilate.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Auro-Perindopril / Indapamide doit être pris une fois par jour, de préférence le matin, avant un repas (voir 9 Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-aliment).

Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg : 1 comprimé 1 fois par jour. Si la pression artérielle n'est pas maîtrisée, on peut augmenter la dose à 2 comprimés d'Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg, 1 fois par jour, ou à 1 comprimé d'Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg.

Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg ou 8 mg / 2,5 mg : Une fois la posologie correctement établie à l'aide des 2 composantes administrées séparément, on peut administrer, 1 fois par jour, 1 comprimé d'Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg ou d'Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg si la dose et l'horaire d'administration établis avec les composantes individuelles peuvent être respectés avec l'association fixe (voir 1 Indications et 7 Mises en garde et précautions).

Personnes âgées

Il convient de prendre en considération l'effet du traitement sur la pression artérielle et l'état de la fonction rénale.

Insuffisance rénale

L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications).

L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications). Le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg ou Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg doit être débuté aux doses individuelles adéquates de chacune des 2 composantes administrées séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car la possibilité d'une plus grande sensibilité ne peut être écartée dans ce groupe d'âge.

Chez les patients dont le DFG est ≥ 60 mL/min/1,73 m^2, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Une surveillance périodique des taux de potassium et de la créatinine devra faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

Les événements indésirables les plus probables en cas de surdosage d'Auro-Perindopril / Indapamide seraient une hypotension accompagnée de nausées, de vomissements, de crampes, d'étourdissements, de somnolence, de confusion mentale et d'une polyurie ou d'une oligurie susceptible d'évoluer vers l'anurie. Un déséquilibre hydro-électrolytique peut également avoir lieu.

Il faut avant tout éliminer rapidement Auro-Perindopril / Indapamide de l'organisme au moyen d'un lavage gastrique et/ou de charbon activé. Il convient ensuite de rétablir l'équilibre hydro-électrolytique.

En cas d'hypotension marquée, placer le patient en décubitus dorsal, la tête plus basse que le reste du corps. Au besoin, administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % ou utiliser une autre méthode d'expansion volumique, quelle qu'elle soit.

Le perindoprilate, forme active du perindopril, peut être éliminé par dialyse (voir 10 Pharmacologie clinique – Pharmacocinétique).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1– Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 2 mg / 0,625 mg 4 mg / 1,25 mg 8 mg / 2,5 mg	Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, lactose, stéarate de magnésium, hydrogénocarbonate de sodium.

Formes posologiques

Comprimés d'Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg :
Comprimés blancs à blanc cassé non enrobés, d'environ 8,00 x 4,00 mm Comprimés biconvexes en forme de capsule, gravés « P » et « I » de chaque côté de la ligne de sécition sur une face et « 2 » au-dessus de la ligne de sécition sur l'autre face.

- 2 mg de perindopril erbumine
- 0,625 mg d'indapamide

Comprimés d'Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg :
Blanc à blanc cassé, non enrobé, environ 8,00 x 4,00 mm Comprimé biconvexe en forme de capsule, gravé « PI » d'un côté et « 4 » de l'autre côté.

- 4 mg de perindopril erbumine
- 1,25 mg d'indapamide

Comprimés Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg :
Comprimés blancs à blanc cassé non enrobés, d'environ 8,00 mm, de forme ronde et biconvexes, gravés « PI » d'un côté et « 8 » de l'autre.

- 8 mg de perindopril erbumine
- 2,5 mg d'indapamide

Composition

En plus des principes actifs, soit le perindopril erbumine et l'indapamide, chaque comprimé contient les excipients suivants : Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, lactose, stéarate de magnésium, hydrogénocarbonate de sodium.

Emballage

Auro-Perindopril / Indapamide est fourni en plaquettes thermoformées de 3 x 10 comprimés et en boîtes en PEHD de 100 et 500 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter Encadré mises en garde et précautions importantes de la section 3.

Généralités :

Angiocœdème cervico-facial

La formation d'un angiocœdème 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, de façon globale, 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. Ordinairement, 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'angiocœdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx a été signalés chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le perindopril. L'angiocœdème, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un angiocœdème du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide 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 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 0,3-0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1 : 1000 et d'oxygène) (voir 8 Effets indésirables).

Le traitement de l'angiocœdème progressif doit être agressif. 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'angiocœdème associé à l'emploi des inhibiteurs de l'ECA peut survenir des semaines, voire des mois après la mise en route du traitement.

Les épisodes d'œdème peuvent être séparés par de longs intervalles sans symptômes. L'angiœdème peut s'accompagner ou non d'urticaire. On a observé que l'incidence d'angiœdème 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'angiœdème. 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'angiœdème (voir 2 CONTRE-Indications).

Chez les patients ayant des antécédents d'angiœdème sans lien avec un traitement par les inhibiteurs de l'ECA, l'administration d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'apparition d'angiœdème (voir 2 Contre-indications).

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

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex.: sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex. : sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'angiœdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence est de mise lors de l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre, ou inversement (voir 9 Interactions médicamenteuses).

Angiœdème intestinal

Des cas d'angiœdème 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'angiœdème du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales.

Le diagnostic d'angiœdème a été posé au moyen de techniques comme la tomodensitométrie 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'angiœdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA ayant des douleurs à l'abdomen.

Effusion choroïdienne, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

Les sulfamides ou les dérivés sulfamidés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique conduisant à une effusion choroïdienne s'accompagnant d'une anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes – une diminution soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire aiguë – surviennent généralement au cours des heures ou des semaines qui suivent le début du traitement. Non traité, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue. En présence de tels symptômes, il faut d'abord mettre fin au traitement le plus rapidement possible. Une intervention médicale, voire chirurgicale, rapide pourrait s'imposer si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline pourraient constituer un facteur de risque de glaucome aigu à angle fermé.

Cardiovasculaire

Hypotension

L'administration de perindopril peut causer une hypotension symptomatique. Lors d'essais contrôlés par

placebo menés aux États-Unis, le perindopril a été associé à la survenue d'une hypotension chez 0,3 % des patients atteints d'hypertension non compliquée. Des symptômes d'hypotension orthostatique ont par ailleurs été signalés chez 0,8 % des sujets. L'hypotension est plus probable après l'administration de la première ou de la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci, de même que chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou une fonction rénale altérée. Il convient de corriger la déplétion volumique et/ou sodique avant l'instauration du traitement par le perindopril (voir 4 Posologie et administration). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique, une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut provoquer une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir 8 Effets indésirables).

Étant donné la possibilité d'une chute de la pression artérielle chez les patients fortement prédisposés à l'hypotension, le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide doit être commencé sous surveillance médicale très étroite, et les patients doivent être suivis de près pendant les 2 premières semaines du traitement.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication au traitement par, lequel peut habituellement se poursuivre sans problème après la hausse de la pression artérielle sous l'effet de l'augmentation de la volémie. Si l'hypotension revient, il convient d'interrompre l'administration d'Auro-Perindopril / Indapamide.

Sténose aortique ou de la valve mitrale et hypertrophie cardiomyopathique

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, Auro-Perindopril / Indapamide doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une sténose mitrale et une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique. Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA, peut augmenter le risque d'une diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique, étant donné que la postcharge ne régresse pas suffisamment chez ces patients. Les vasodilatateurs peuvent avoir tendance à faire chuter la pression diastolique et donc la pression coronarienne, sans pour autant réduire la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

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 la composante perindopril erbumine d'Auro-Perindopril / Indapamide, 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 m^2) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide 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 la composante perindopril erbumine d'Auro-Perindopril / Indapamide, 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'Auro-Perindopril / Indapamide n'est donc pas recommandée chez les patients.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Hématologique

Neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/ anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Il est cependant rare qu'une neutropénie s'installe chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Une extrême prudence est de mise lors de l'emploi du perindopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procaïnamide) ou ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante.

Certains de ces patients développent des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Une surveillance périodique des globules blancs est conseillée lors de l'emploi du perindopril chez de tels patients, et ceux-ci doivent être avisés de signaler tout signe d'infection (voir 7 Mises en garde et précautions-Surveillance et tests de laboratoire, Surveillance hématologique et 9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à l'apparition d'un syndrome qui se manifeste par un ictère cholostatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure inexpliqué. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (Ex : celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traitées concomitamment par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angiocœdème, essoufflement et hypotension grave. Ces symptômes ne cèdent pas à la prise d'antihistaminiques. Dans de tels cas, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe différente d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients sous inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes mettant leur pronostic vital en jeu lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par l'absorption de sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse a permis d'éviter la survenue de telles réactions.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée menaçant le pronostic vital pendant un traitement de désensibilisation au moyen du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes) chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lors de la réintroduction par inadvertance du médicament.

Réactions nitritoïdes - Or

De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités par injection d'or (aurothiomalate de sodium) et ayant reçu de façon concomitante un inhibiteur de l'ECA comprenant perindopril erbumine / indapamide (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Métabolisme

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium. Cela dit, au terme d'un traitement de 6-8 semaines par l'indapamide à la dose de 1,25 mg et dans les études au long cours menées auprès de patients hypertendus soumis à des doses supérieures, les concentrations sériques de calcium n'avaient augmenté que légèrement avec l'indapamide.

Un traitement prolongé par des agents pharmacologiquement apparentés à l'indapamide peut, à de rares occasions, être associé à une hypercalcémie et à une hypophosphatémie secondaire à des modifications physiologiques de la glande parathyroïde. Cependant, les complications courantes de l'hyperparathyroïdie telles que la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcération gastroduodénale n'ont pas été observées. Il faut cesser le traitement avant de procéder aux épreuves de fonction parathyroïdienne. À l'instar des thiazides, l'indapamide peut abaisser les concentrations sériques d'iode lié aux protéines en l'absence de signes de perturbation thyroïdienne. L'effet antihypertensif du médicament peut être accru chez le patient ayant subi une sympathectomie.

Autres paramètres métaboliques

Il faut également procéder au dosage de l'azotémie, l'uricémie et la glycémie en cours de traitement. Une hyperuricémie est possible pendant un traitement par l'indapamide. De rares cas de goutte ont été signalés. Il convient de surveiller les concentrations sanguines d'acide urique, en particulier chez les patients ayant des antécédents de goutte, qui doivent continuer à recevoir un traitement approprié.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance hématologique

Une extrême prudence est de mise et il est recommandé de contrôler périodiquement le nombre de globules blancs, lors de l'emploi du perindopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procaïnamide) ou ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale pré-existante (voir 7 Mises en garde et précautions, hématologie, neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/ anémie et 9

Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament).

Surveillance de la fonction rénale

La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale habituelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m^2). Les patients hypertendus qui présentent une sténose artérielle rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite. Chez ces patients, il faut surveiller la fonction rénale durant les premières semaines de traitement.

Surveillance du potassium

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

Surveillance du sodium

Il faut vérifier les taux de sodium avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers. Tout traitement diurétique peut entraîner une réduction des taux de sodium, laquelle peut avoir des conséquences sérieuses. La réduction des taux de sodium pouvant être asymptomatique au début, une surveillance régulière est donc essentielle. Cette surveillance doit être plus fréquente chez les personnes âgées et les patients atteints de cirrhose (voir 8 Effets indésirables et 5 Surdose).

Contrôles antidopage

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce produit contient de l'indapamide pouvant entraîner une réaction positive lors de contrôles antidopage.

Considérations péri-opératoires

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotensifs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'administration de perindopril peut inhiber la formation d'angiotensine II qui sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension considérée comme attribuable à ce mécanisme survient, il est possible de la corriger par une expansion volumique (voir 9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament- médicament).

Rénal

Insuffisance rénale

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

L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant la composante perindopril erbumine d'Auro-Perindopril / Indapamide, 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 m^2) (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).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²), toutes les posologies sont contre-indiquées. (voir 2 Contre-indications).

Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications) et la dose initiale d'Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg et 4 mg / 1,25 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine puis selon la réponse du patient au traitement. Une surveillance périodique des taux de potassium et de la créatinine doit faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.

Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du SRAA, tels ceux qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale, une sténose artérielle rénale unilatérale sur rein unique, ou encore une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Chez ces patients prédisposés, l'emploi concomitant d'un diurétique peut accroître davantage le risque.

Patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale

Dans les essais cliniques menés auprès de patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale, l'azote uréique du sang et la créatinine sérique ont augmenté chez 20 % des sujets. L'expérience acquise avec les inhibiteurs de l'ECA donne à penser que ces augmentations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez de tels patients, il convient de surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement et d'éviter les inhibiteurs de l'ECA en cas de sténose artérielle rénale confirmée ou présumée.

L'administration d'un inhibiteur de l'ECA en présence d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou d'une sténose de l'artère rénale irriguant un rein unique peut provoquer une insuffisance rénale aiguë. Elle peut aussi entraîner une insuffisance rénale chez les patients ayant subi une greffe de rein qui présentent une sténose de l'artère irriguant ce dernier. On croit que la sténose artérielle rénale réduit la pression dans l'artériole afférente du glomérule, et que la pression hydrostatique transglomérulaire est dès lors maintenue par la contraction de l'artériole efférente provoquée par l'angiotensine II. La prise d'un inhibiteur de l'ECA entraîne la dilatation de l'artériole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire, d'où le risque d'insuffisance rénale. Elle peut aussi précipiter l'occlusion thrombotique d'une artère rénale déjà sténosée.

Des hausses habituellement mineures et passagères de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients hypertendus qui ne présentaient pas de vasculopathie rénale préexistante apparente. La probabilité de telles hausses est plus grande chez les patients qui prennent un diurétique en concomitance de même que chez ceux qui présentent déjà une insuffisance rénale. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de perindopril, du diurétique ou des 2 composantes, et même, dans certains cas, d'abandonner l'un ou l'autre ou encore les 2 composantes. On doit toujours évaluer la fonction rénale chez les patients hypertendus (voir 4 Posologie et administration). Si le traitement par un inhibiteur de l'ECA entraîne une détérioration de la fonction rénale, il est probable qu'un autre inhibiteur de l'ECA précipite celle-ci. Dans de telles circonstances, il serait préférable d'opter pour une autre classe d'antihypertenseurs chez ces patients. Les patients présentant une artériopathie rénale unilatérale posent un problème particulier étant donné que le dosage de l'urée du sang et de la créatinine sérique ne rend pas nécessairement compte de la détérioration de la fonction rénale.

Protéinurie

Certains inhibiteurs de l'ECA ont été associés à la survenue (au plus 0,7 %) d'une protéinurie (<1 g/24 h) et/ou à une détérioration de la fonction rénale chez des patients qui présentaient une ou plusieurs des

caractéristiques suivantes : âge avancé, néphropathie préexistante, traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique ou par d'autres diurétiques à dose élevée, réserve cardiaque limitée ou prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le perindoprilate, forme active du perindopril, peut être éliminé par dialyse (clairance = 70 mL/min).

Déséquilibre hydro-électrolytique

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

Une hypokaliémie peut survenir et entraîner faiblesse, crampes et dysrythmies cardiaques.

L'hypokaliémie se révèle particulièrement dangereuse chez les patients sous digitaliques, puisqu'elle peut aggraver des arythmies cardiaques graves ou mortelles. L'hypokaliémie est fréquente avec les diurétiques. Une surveillance des électrolytes s'impose tout particulièrement chez les patients pouvant être plus sujets à l'hypokaliémie, tels ceux qui souffrent d'arythmie cardiaque ou qui reçoivent des glucosides cardiotoniques en concomitance.

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

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

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent Auro-Perindopril / Indapamide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Il faut interrompre l'administration d'Auro-Perindopril / Indapamide si l'azotémie et l'oligurie s'intensifient pendant le traitement.

On doit suivre de près les patients sous indapamide afin de déceler tout signe et symptôme de déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie), et assurer une surveillance étroite des électrolytes sériques. L'hypokaliémie est plus fréquente en cas de prise concomitante d'un stéroïde ou d'ACTH, et d'un apport inadéquat en électrolytes. Il convient de mesurer les concentrations sériques de potassium à intervalles réguliers. Le premier dosage des taux de potassium plasmatique doit avoir lieu au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement. Il faut administrer des suppléments de potassium au besoin.

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

Équilibre potassique

Hypokaliémie

Lors d'études cliniques ayant porté sur l'association perindopril-indapamide, on a observé des cas d'hypokaliémie (concentrations sériques de potassium < 3,4 mmol/L) liée à la dose administrée. Il convient d'administrer des suppléments de potassium pendant le traitement.

Hyperkaliémie

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé une hyperkaliémie (concentrations sériques de potassium

>5,5 mmol/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par l'association perindopril-indapamide. 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. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents incluant notamment la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, ainsi que l'usage concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium ou de tout médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex., aliskirène, AINS, héparine, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime et y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), qui doivent être utilisés avec prudence, voire ne pas être utilisés, avec l'association perindopril-indapamide. L'emploi de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium peut faire augmenter significativement le taux sérique de potassium, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, voire mortelles (voir 9 Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament).

Magnésium plasmatique

Hypomagnésémie

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (voir 8 Effets indésirables et 9 Interactions médicamenteuses).

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel sont traités par 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.

Respiratoire

Toux

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

La toux, qui est souvent aggravée en position couchée ou pendant la nuit, est plus fréquente chez les femmes (2/3 des cas rapportés). Elle pourrait être imputable à une réactivité bronchique accrue. La fréquence plus élevée de la toux observée chez les non-fumeurs pourrait s'expliquer par la tolérance supérieure des fumeurs à cette dernière.

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

Sensibilité/résistance

Comme Auro-Perindopril / Indapamide contiennent du lactose, ils ne doivent pas être administrés aux

porteurs des troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit total en lactase (voir 2 Contre-indications).

Photosensibilité

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

Peau

Réactions dermatologiques

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

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

Des réactions dermatologiques indésirables graves, dont certaines se sont accompagnées de manifestations systémiques, ont été signalées dans de rares cas par suite de l'emploi de l'indapamide.

La majorité d'entre elles se sont estompées dans les 14 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement avec l'indapamide (voir 8 Effets indésirables).

Lupus érythémateux

On a signalé l'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par des dérivés sulfamidés. Il faut garder cette possibilité en tête lors de l'emploi de l'indapamide, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut être à l'origine de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. L'administration d'Auro-Perindopril / Indapamide doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'une grossesse (voir 2 Contre-indications).

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales et néonatales incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort.

On a également signalé un cas d'oligoamnios, résultant vraisemblablement de la diminution de la fonction rénale fœtale associé à des contractures des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. On a en outre rapporté des cas de prématurité et de persistance du canal artériel, ainsi que d'autres malformations cardiaques structurales et des malformations neurologiques après une exposition à un inhibiteur de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés in utero à des inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Pour corriger une hypotension et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse; cependant, ces interventions ne sont pas associées à un avantage clinique significatif, si l'on se fie au peu d'expérience acquise. Le perindoprilate, forme active du perindopril, peut être éliminé par hémodialyse (voir 10 Pharmacologie clinique, Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance rénale).

Données chez les animaux : Voir la PARTIE II – INFORMATIONS SCIENTIFIQUES – 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de tératogénicité.

7.1.2 Allaitement

Des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA ont été décelées dans le lait humain. L'administration d'Auro-Perindopril / Indapamide est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir 2 Contre-indications).

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

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

7.1.5 Patients diabétiques

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

7.1.6 Patients dont la fonction hépatique est altérée

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

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

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

L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance

hépatique grave, puisque les diurétiques peuvent provoquer une alcalose métabolique en cas de déplétion potassique, laquelle pourrait précipiter des épisodes d'encéphalopathie hépatique (voir 2 Contre-indications) susceptible d'évoluer vers un coma hépatique.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais contrôlés, la fréquence globale des effets indésirables signalés avec perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg/ perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg et le placebo était comparable. La fréquence globale des effets indésirables signalés avec perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg s'est révélé semblable à celle qu'on a observée avec perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg. Les effets indésirables en question étaient généralement légers et transitoires, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables cliniques du médicament qui ont été le plus souvent rapportés s'établissaient comme suit :

- Patients traités par perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg : toux (3,7 %), maux de tête (1,8 %), asthénie (1,3 %), étourdissements (0,9 %) et nausées/vomissements (0,8 %).
- Patients traités par perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg: toux (3,0 %), maux de tête (2,1 %), asthénie (1,6 %), nausées/vomissements (1,5 %) et étourdissements (1,2 %).
- Patients traités par perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg lors des 2 essais cliniques de longue durée (137 patients) : toux (3,9 %) et maux de tête (1,7 %).

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

Effets indésirables pouvant être associés aux inhibiteurs de l'ECA

Modification du goût (dysgueusie)

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

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

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 informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg a été évaluée chez 1974 patients, dont 1898 provenaient d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 745 patients ; 659 ont été traités pendant 3 mois, 597 pendant 6 mois, et 385 pendant ≥1 an.

L'innocuité de Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg a été évaluée chez 1029 patients dans

le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 492 patients ; 444 ont été traités pendant 3 mois, 420 pendant 6 mois, et 245 pendant ≥1 an.

L'innocuité de Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg a été évaluée chez 199 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On a procédé à une évaluation de l'innocuité à long terme chez 137 patients au cours de deux essais de 52 semaines, la durée d'exposition moyenne ayant été de 6 ½ mois.

Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg

On a dû cesser le traitement chez 2,3 % des patients sous Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et chez 2,5 % des patients sous Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, contre 1,5 % des patients sous placebo. Les principales raisons pour lesquelles le traitement a été arrêté étaient la toux (0,5 % pour Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et 0,6 % pour Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, les maux de tête (0,4 % et 0,5 %) et les nausées/vomissements (0,4 % dans les deux cas).

Les effets indésirables signalés chez ≥1,0 % des patients hypertendus recevant 1 comprimé de Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg ou de Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, 1 fois par jour, dans les essais contrôlés de courte durée sont énumérés par système ou appareil dans le tableau ci-dessous. Ces effets indésirables, dont la fréquence est demeurée faible, avaient déjà été signalés par suite de l'emploi séparé du perindopril et de l'indapamide dans le traitement de l'hypertension.

Effets indésirables	**Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg** (n=789) %	**Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg** (n=1029) %	**Placebo** (n=717) %
Asthénie	1,0	1,9	2,0
Dyspepsie	0,5	1,1	0,6
Nausées, vomissements	0,1	1,5	0,4
Douleur articulaire	1,1	0,4	0,6
Maux de tête	2,5	3,7	5,7
Étourdissements	1,3	1,6	0,6
Toux	5,4	3,4	2,1
Rhinopharyngite	1,8	0,1	1,5
Infection grippale des voies respiratoires supérieures	0,9	1,5	1,4
Bronchite	1,0	0,7	0,7

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

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

Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg

Les effets indésirables signalés chez ≥1,0 % des patients hypertendus recevant Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg correspondaient à ceux qu'on a observés avec Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg ainsi qu'avec le perindopril et l'indapamide administrés séparément dans le traitement de l'hypertension.

Dans une étude au long cours menée auprès de 492 patients (traités pendant 3 mois [n = 444], 6 mois [n = 420] ou ≥1 an [n = 245]), les effets indésirables étaient similaires, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui figurent dans le tableau 2.

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables signalés chez <1,0 % des patients traités par Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg, 4 mg / 1,25 mg ou 8 mg / 2,5 mg dans les essais cliniques contrôlés comprennent les suivants :

Organisme entier : ballonnement, douleur thoracique, œdème, épistaxis, malaise, pâleur et bouffées vasomotrices, empoisonnement, pyrexie, tétanie, perte de poids;

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

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

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

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

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

Système sanguin: hausse de la créatinine sanguine;

Métabolisme et nutrition: goutte, troubles hépatiques et biliaires;

Appareil locomoteur : dorsalgie, cervicalgie, syndrome du scalène antérieur, enthésopathie dans la région du coude, lésion, douleur aux membres, symptômes se rapportant aux membres, lumbago,

troubles des muscles, des ligaments ou du fascia, arthrose localisée, périarthrite et/ou fibrosite de l'épaule, sciatique, entorse de la cheville, du genou et/ou de la jambe ;

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

Yeux: conjonctivite, perturbations visuelles;

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

Fonction sexuelle: frigidité, impuissance.

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

Conclusions de l'essai clinique

Électrolytes sériques

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

Lors d'études d'une durée de 12 semaines, des hypokaliémies ont été observées (concentrations de potassium < 3,4 mmol/L) chez 1,8 % et 3,9 % des patients traités respectivement par perindopril erbumine / indapamide apamide 2 mg / 0,625 mg et perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, à raison de 1 comprimé par jour (versus 0,3 % des sujets sous placebo). Ces pourcentages étaient statistiquement et significativement plus faibles que chez les patients ayant reçu l'indapamide en monothérapie à la dose thérapeutique habituelle de 1,25 mg. L'administration de perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, à raison de 1 comprimé par jour, a été associée à une réduction moyenne des concentrations de potassium de 0,10 et de 0,20 mmol/L, respectivement (versus 0,03 mmol/L sous placebo).

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

Au cours de l'étude de 8 semaines, la variation moyenne du taux de potassium par rapport au départ était une réduction de 0,19 mmol/L avec perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg versus 0,22 mmol/L avec perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg).

La fréquence à laquelle des taux de potassium <3,4 mmol/L ont été mesurés dans le cadre d'un traitement prolongé ne différait pas de façon significative de la fréquence observée dans les études de courte durée, et la probabilité que les concentrations de potassium chutent sous ce seuil ne dépendait pas de la durée d'exposition.

Chez 9 des 137 patients (6,6 %) qui ont reçu perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg lors des 2 essais de 52 semaines, une hypokaliémie est apparue pendant le traitement (voir 7 Mises en garde et précautions).

Une hausse des taux de potassium >5,5 mmol/L a été observée chez 0,8 % et 1,0 % des patients qui recevaient 1 comprimé par jour de perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, respectivement (versus 0,7 % sous placebo) (voir 7 Mises en garde et précautions). Des pourcentages de variations similaires en potassium ont été observés chez les

patients âgés.

Urée sanguine et créatinine sérique

Des élévations de l'urée sanguine (> 10 mmol/L) ou de la créatinine sérique (> 160 µmol/L) ont été observées chez 3,5 % et 0,5 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg, 1 fois par jour, et chez 2,3 % et 0,3 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, 1 fois par jour (comparativement à 1,5 % et à 0,14 % des patients sous placebo). En moyenne, l'urée sanguine et la créatinine sérique ont augmenté de 0,4 mmol/L et de 1,1 µmol/L ou de 0,5 mmol/L et de 2,1 µmol/L, respectivement, chez les patients ayant reçu 1 comprimé de perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg ou 1 comprimé de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg (versus 0,1 mmol/L et 0,9 µmol/L sous placebo). Les concentrations de créatinine sérique étaient stables après 12 semaines de traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Les élévations moyennes de l'urée sanguine et de la créatinine sérique observées chez les patients traités par perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg étaient plus marquées que celles qu'on a relevées avec perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg.

Acide urique sanguin

Des élévations du taux d'acide urique (> 600 µmol/L) ont été observées chez respectivement 0,7 % et 0,5 % des patients ayant reçu 1 comprimé par jour de perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg et de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg (versus 0,1 % des patients sous placebo). Le taux d'acide urique est toutefois demeuré stable pendant les études de longue durée ayant réuni des patients traités pendant ≤ 1 an.

Des élévations du taux d'acide urique ont été observées avec perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg comme avec perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg.

Calcium

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium (voir 7 Mises en garde et précautions). Cela dit, les concentrations sériques de calcium n'ont que légèrement augmenté sous indapamide.

Hématologie

De faibles diminutions de l'hémoglobine (moyenne d'environ 1 g/L comparativement à 0,1 g/L chez les patients sous placebo) sont survenues chez des patients hypertendus traités par perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg ou perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg, mais se sont rarement révélées importantes sur le plan clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pas affecté l'hématocrite, et aucun patient n'a eu à abandonner son traitement pour cause d'anémie.

De faibles variations de l'hémoglobine sont survenues chez des patients hypertendus traités par perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg, mais elles ne se sont pas révélées importantes sur le plan clinique. Dans les essais cliniques, le traitement n'a pratiquement pas affecté l'hématocrite.

Fonction hépatique

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées à de rares occasions (voir 7 Mises en garde et précautions).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Parmi les réactions indésirables présumées les moins fréquentes, celles-ci ont été rapportées :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique: anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie, anémie ayant été signalée en rapport avec l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA dans des circonstances précises (patients ayant subi une greffe de rein, patients sous hémodialyse), éosinophilie

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe: acouphènes

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

Troubles oculaires: cataracte, myopie aiguë, déficience visuelle, vision trouble, glaucome aigu à angle fermé, effusion choroïdienne

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

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

Troubles hépatiques et biliaires: hépatite (cytolytique ou cholestatique); en cas d'insuffisance hépatique, il est possible que survienne une encéphalopathie hépatique

Lésion, empoisonnement et complications post-interventionnelles: chute

Troubles du système immunitaire: hypersensibilité

Épreuves de laboratoire: allongement de l'espace QT, élévation de la glycémie, élévation de l'acide urique du sang, élévation des enzymes hépatiques, augmentation légère de l'urée et de la créatinine plasmatique (réversible après l'arrêt du traitement)

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

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os : rhabdomyolyse, crampes, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire

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

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

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

Troubles du système reproducteur et mammaires: impuissance, dysfonction érectile

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

Troubles cutanés et sous-cutanés: éruption cutanée, prurit, réactions d'hypersensibilité (surtout dermatologiques), syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse, éruption maculopapuleuse, photosensibilité, érythrodermie, purpura, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, angiocœdème, aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant, pemphigoïde,

pemphigus, aggravation du psoriasis

Troubles vasculaires: hypotension orthostatique ou non, vasculite, phénomène de Raynaud, bouffée congestive

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation combinée de perindopril et d'indapamide dans Auro-Perindopril / Indapamide n'expose pas le patient à des interactions supplémentaires autres que celles qui sont déjà associées à chacune des composantes du médicament.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi d'effets de cette nature.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents influant sur l'activité sympathique	EC C	Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertensif du perindopril.	On peut employer les agents influant sur l'activité sympathique (ex. ganglioplégiques ou anti-adrénergiques), mais avec prudence. Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertensif de l'association perindopril-indapamide.
Agents causant la libération de rénine	EC C	L'effet antihypertensif du perindopril est intensifié par les antihypertenseurs qui causent la libération de rénine (ex. diurétiques).	
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Puisque le perindopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut s'ensuivre.	On ne doit administrer des diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament associé à des élévations du potassium sérique (p. ex., aliskirène, AINS, héparine, ciclosporine, tacrolimus, triméthoprime, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) que dans les cas documentés d'hypokaliémie, et ce, en faisant

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			preuve de prudence et en surveillant à intervalles réguliers le taux de potassium sérique, étant donné que ces agents peuvent entraîner une hausse importante du potassium sérique. Il faut également utiliser avec prudence les succédanés du sel contenant du potassium (voir 7 Mises en garde et précautions, rénal, Équilibre potassique).
Alcool, barbituriques et narcotiques		Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir en présence d'indapamide.	
Allopurinol		Un traitement concomitant avec l'indapamide peut accroître l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol	Utilisez avec précaution lorsqu'Auro-Perindopril / Indapamide est administré conjointement avec de l'allopurinol
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de tels agents peut intensifier l'effet hypotensif du perindopril, alors que l'emploi concomitant de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou vasodilatateurs, peut abaisser davantage la pression artérielle.	
Antidiabétiques		Selon les études épidémiologiques, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline et hypoglycémiants oraux) peut intensifier l'effet hypoglycémiant et accroître le risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène paraît plus probable au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique		Les patients prenant concomitamment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux chez qui l'instauration du traitement diurétique est récente et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent	On peut réduire au minimum le risque d'effets hypotensifs après la première dose de l'association perindopril-indapamide en augmentant le volume ou l'apport en sel avant le début du traitement ou en réduisant la dose initiale de l'association médicamenteuse. Dans un tel

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		éprouver, une chute de la pression artérielle excessive lors de l'initiation du traitement.	contexte, il convient de surveiller attentivement l'état du patient pendant plusieurs heures après la prise de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée (voir 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration).
Digoxine	C	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était co-administrée avec perindopril mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du perindopril/perindoprilate n'est toutefois pas exclu.Les déséquilibres électrolytiques provoqués par les thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, peuvent augmenter le risque d'intoxication à la digoxine, laquelle peut entraîner desarythmies mortelles.	L'administration concomitante d'un diurétique apparenté aux thiazidiques, dont l'indapamine, et de digoxine exige la prudence. Étant donné qu'une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie provoquée par les thiazidiques peuvent survenir au cours du traitement par Auro-Perindopril / Indapamide, et que ces effets sont susceptibles d'augmenter le risque d'arythmie associé à la digoxine, une surveillance étroite des taux plasmatiques de potassium et de magnésium, ainsi que par ECG, est recommandée. Rectifier la dose de digoxine ou celle du thiazidique, au besoin.
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Augmentation du risque d'angiocœdème chez les patients traités en concomitance par un inhibiteur de l'ECA	Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'Auro-Perindopril / Indapamide chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou inversement (voir 7 Mises en garde et précautions, généralités, angio-œdème cervico-facial).
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients puisque	(Voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine- angiotensine (SRA))

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (angiocœdème).	Utilisez avec précaution lorsqu'Auro-Perindopril / Indapamide est administré conjointement avec l'estramustine.
Traitements par circulation extra-corporelle		Les traitements par circulation extra-corporelle entrainant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir 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 suggèrent une interaction possible entre le perindopril et la gentamicine, qui n'a toutefois pas fait l'objet d'études chez l'être humain.	La prudence s'impose lors de l'administration conjointe de ces 2 médicaments.
Insuline		Bien que l'indapamide exerce un effet minime sur le métabolisme du glucose, les diabétiques peuvent voir leurs besoins en insuline changer, alors qu'une hyperglycémie et une glycosurie peuvent survenir chez les patients dont le diabète est latent.	
Lithium	C	On a rapporté une augmentation des taux de lithium sériques ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients recevant concomitamment du	Il faut administrer l'association perindopril-indapamide avec prudence, et il est recommandé de mesurer fréquemment les concentrations sériques de lithium.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA. L'ajout d'un diurétique peut accroître le risque d'intoxication.	
Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angiœdème.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'Auro-Perindopril / Indapamide chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir 7 Mises en garde et précautions, généralités, angio- œdème cervico-facial).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour		L'administration d'AINS peut atténuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS ont également un effet additif sur l'augmentation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont habituellement réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir, dans de rares cas, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise comme les personnes âgées ou déshydratées.
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer des angiœdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'Auro-Perindopril / Indapamide chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir 7 Mises en garde et précautions, généralités, Angiœdème cervico-facial).
Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et anesthésiques		L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la pression artérielle.	Utilisez avec précaution lorsqu'Auro-Perindopril / Indapamide est administré conjointement avec ces médicaments.
Or	EC	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA (dont le perindopril) de façon concomitante.	Utilisez avec précaution lorsqu'Auro-Perindopril / Indapamide est administré conjointement avec de l'or.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Clofibrate	C	On a rapporté un effet synergique du clofibrate avec l'indapamide ayant mené à la survenue d'une hyponatrémie, d'une hypokaliémie, d'une hypoosmolarité, de nausées et d'une perte de conscience progressive.	
- Antiarythmiques de classes Ia (p. ex., quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe 1c (p. ex., flécaïnide); - Antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); - Certains antipsychotiques de la classe des phénothiazines (p. ex., chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine); - Benzamides (p. ex., amisulpride); - Butyrophénones (p. ex., halopéridol) - Autres antipsychotiques (p. ex., pimozide), psychoanaleptiques (p. ex., donépézil) - ISRS (p. ex., citalopram, escitalopram); - Antimicrobiens : fluoroquinolones (p. ex., moxifloxacine,	C	La survenue de torsades de pointes attribuables à une hypokaliémie excessive a été signalée.	On ne doit pas administrer l'association perindopril-indapamide avec des médicaments induisant des torsades de pointes (voir 2 Contre-indications).

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
ciprofloxacine), macrolides (p. ex., érythromycine par voie i.v., clarithromycine), antifongiques azolés (p. ex., fluconazole); - Antiparasitaires (p. ex., chloroquine, pentamidine); - Antihistaminiques - Antiémétiques (p. ex., ondansétron, dompéridone); - Antinéoplasiques et immunomodulateurs (p. ex., vandétanib, oxaliplatine, anagrélide); - Anesthésiques (p. ex., propofol, sévoflurane); - Autres substances telles que bépridil, méthadone, papavérine.			
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.	Utilisez avec précaution lorsqu'Auro-Perindopril / Indapamide est administré conjointement avec des sympathomimétiques.
Myorelaxants, y compris le baclofène		Potentialisation de l'effet antihypertenseur	Hydrater le patient, surveiller la pression artérielle et la fonction rénale, et adapter la dose de l'antihypertenseur au besoin.
Corticostéroïdes		Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée due aux corticostéroïdes)	
Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticostéroïdes à		L'administration concomitante de ces agents avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner un risque accru de	Surveiller périodiquement le nombre de globules blancs et demander aux patients de signaler tout signe d'infection (p. ex., mal

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
action systémique ou procaïnamide		leucopénie.	de gorge, fièvre) (voir 7 Mises en garde et précautions, hématologie, Neutropénie / agranulocytose / thrombocytopénie / anémie et Surveillance et tests de laboratoire, Surveillance hématologique).
Anesthésiques et analgésiques		Les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter les effets hypotensifs de certains anesthésiques et analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'administration de perindopril peut inhiber la formation d'angiotensine II qui sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine.	Le traitement doit être interrompu 1 journée avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension considérée comme attribuable à ce mécanisme survient, il est possible de la corriger par une expansion volumique (voir 7 Mises en garde et précautions, Considérations péri- opératoires).
Médicaments abaissant le taux de potassium : amphotéricine B (voie i.v.), glucocorticoïdes et mineralocorticoïdes, ACTH (tétracosactide), laxatifs stimulants		Il existe un risque accru de faibles taux de potassium (effet additif).	Surveiller les taux de potassium et les corriger au besoin; une considération particulière est nécessaire dans les cas de traitement par des glucosides cardiotoniques. Des laxatifs non stimulants doivent être utilisés.
Hypoglycémiants, y compris la metformine		Augmentation du risque d'acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.	Ne pas utiliser de metformine lorsque le taux de créatinine plasmatique est : >15 mg/L (135 µmol) chez l'homme et >12 mg/L (110 µmol) chez la femme.
Agent de contraste iodé		En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, élévation du risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes d'agent de	Réhydratation avant administration du produit iodé

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		contraste iodé	
Calcium (sels)		Il existe un risque d'hypercalcémie attribuable à l'élimination réduite du calcium dans les urines.	
Ciclosporine, tacrolimus		Risque d'augmentation de la créatinine plasmatique sans modification des taux circulants de cyclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.	
Citalopram		Il existe un risque accru d'hyponatrémie.	
Sacubitril/valsartan		L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio- œdème (voir 2 Contre-indications).	Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril 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 perindopril (voir 2 Contre-indications).

Légende : C = 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 perindopril mais freine le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate, ce qui en réduit la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre Auro-Perindopril / Indapamide avant un repas.

9.6 Interactions médicament-plante 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 épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Auro-Perindopril / Indapamide (perindopril erbumine/ indapamide) est une association de perindopril

erbumine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et d'indapamide, un diurétique chlorosulphamoylé.

Dans Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg, la composante inhibitrice (ECA) correspond à la moitié de la dose habituellement utilisée en monothérapie et la composante diurétique, au quart de la plus forte dose recommandée en monothérapie.

Dans Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg, la composante inhibitrice (ECA) correspond à la dose habituellement utilisée en monothérapie et la composante diurétique, à la moitié de la dose maximale recommandée en monothérapie.

Dans Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg, la composante inhibitrice (ECA) et la composante diurétique correspondent toutes 2 aux doses maximales recommandées en monothérapie.

Les propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composants pris séparément, ainsi que de celles dues à l'action synergique additive des deux produits lorsqu'ils sont combinés.

Auro-Perindopril / Indapamide exerce un effet antihypertensif dépendant de la dose sur la pression artérielle diastolique et systolique en position couchée ou debout chez les patients hypertendus, quel que soit leur âge. Cet effet antihypertensif dure 24 heures. La baisse de la pression artérielle (PA) s'obtient en <1 mois sans tolérance à l'effet; l'arrêt du traitement ne s'accompagne d'aucun phénomène de rebond. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante de perindopril et d'indapamide a donné lieu à des effets antihypertensifs synergiques comparativement à l'emploi de chacun d'eux en monothérapie.

Perindopril erbumine

Le perindopril est un inhibiteur de l'ECA sans groupement mercapto utilisé dans le traitement de l'hypertension. Après administration orale, le perindopril est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif. L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, qui provoque une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir 7 Mises en garde et précautions). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de rénine par les reins qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'administration de perindopril peut entraver la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. On ignore si cet effet contribue à l'action thérapeutique du perindopril.

Le mécanisme par lequel le perindopril abaisse la PA semble prendre son origine principalement dans l'inhibition du SRAA.

Indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'indapamide inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, celle du potassium et du magnésium, d'où l'augmentation de la diurèse et l'effet antihypertenseur.

10.2 Pharmacodynamie

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration

quotidienne de 4-8 mg de perindopril entraîne une diminution de la PA en position couchée et debout et a un effet minime voire nul sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertensif se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, et atteint généralement son maximum en 4- 6 heures. Aux doses recommandées administrées 1 fois par jour, les effets antihypertensifs persistent plus de 24 heures. Les baisses de PA observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75-100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de pression artérielle entre 1 et 2 prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5-1,0 mmHg. Le retrait soudain du perindopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la PA.

Lors d'études menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, la baisse de la PA s'est accompagnée d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration conjointe de perindopril et d'un diurétique de type thiazidique donne lieu à des effets antihypertensifs additifs. Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulinodépendants ont révélé que l'emploi prolongé du perindopril n'a eu aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines.

10.3 Pharmacocinétique

L'administration conjointe de perindopril et d'indapamide chez des sujets sains et des patients hypertendus n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de ces 2 agents, comparativement à leur administration séparée. Les biodisponibilités de perindopril et d'indapamide après l'administration d'un comprimé de perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg ou de l'administration concomitante de comprimés de perindopril erbumine 4 mg ou de indapamide 1,25 mg étaient comparables à jeun.

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

Perindopril erbumine

Absorption

Après administration orale, le perindopril est rapidement absorbé; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 24 %.

Après absorption, le perindopril est transformé en perindoprilate, son métabolite actif, dont la biodisponibilité moyenne est de 25 %. La concentration plasmatique maximale de perindoprilate est atteinte en 4 heures environ après l'administration orale de perindopril erbumine.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril, mais freine le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate, ce qui en réduit la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre le perindopril erbumine avant un repas.

Distribution

La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10-35%) et dépendante de la concentration en raison de la liaison saturable du perindoprilate avec l'ECA en circulation. Le volume de

distribution est approximativement 0,5 L/kg pour le perindoprilate non lié.

Métabolisme

Après administration orale, le perindopril est fortement métabolisé, puisque seulement 4-12 % de la dose se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine. Six métabolites ont été identifiés : le perindoprilate, la forme active, et 5 autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. Il s'agit de glucuronide de perindopril et de perindoprilate, d'un lactame de perindopril ainsi que de 2 lactames de perindoprilate. Les 2 principaux métabolites circulants du perindopril sont le perindoprilate et le glucuronide de perindoprilate.

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

Excrétion

Le perindoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins. La clairance systémique du perindopril (367 mL/min) se divise en 39 % menant à la formation de perindoprilate et à 61 % attribué à l'excrétion rénale ou à d'autres biotransformations. La demi-vie plasmatique terminale du perindopril est très courte (1,2 h), ce qui fait que l'administration de 1 dose orale par jour n'entraîne pas d'accumulation. La demi-vie plasmatique terminale du perindoprilate non lié est d'environ 17 heures, ce qui fait que l'état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Indapamide

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

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

Métabolisme

L'indapamide est largement métabolisé; environ 5 % de la dose totale se retrouve sous forme inchangée dans l'urine dans les 48 heures suivant l'administration.

Excrétion

Une dose orale unique d'indapamide est éliminée à 70 % par les reins et est excrétée à 23 % dans les fèces. La baisse des concentrations plasmatiques d'indapamide est biphasique, la demi-vie d'élimination variant de 14 à 25 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants: (< 18 ans)** L'innocuité et l'efficacité de perindopril erbumine / indapamide chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament

dans ce groupe d'âge.

- **Personnes âgées: (> 65 ans)** Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de perindoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité accrue et d'une clairance rénale réduite chez ces personnes âgées.
  Les propriétés pharmacocinétiques du perindopril ont été évaluées par suite de l'administration d'une dose unique et de doses multiples dans le cadre d'une étude menée auprès de patients hypertendus âgés (de 72-91 ans). La C_{max} et l'ASC se sont révélées environ 2 fois plus importantes chez ces patients que chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations supérieures de perindoprilate observées chez ces patients se traduisaient par une inhibition plus marquée de l'ECA (voir 7 Mises en garde et précautions – Personnes âgées (>65 ans) et 4 Posologie et administration – Personnes âgées).
- **Sexe:** L'efficacité de perindopril erbumine / indapamide n'est pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique:** Les différences pharmacocinétiques imputables au polymorphisme génétique n'ont pas fait l'objet d'études.
- **Origine ethnique:** Les effets hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.
- **Insuffisance hépatique:** La biodisponibilité du perindoprilate était plus élevée en présence d'une insuffisance hépatique. Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de ce métabolite dépassaient de presque 50 % celles qu'affichaient les sujets sains ou les patients hypertendus dont la fonction hépatique était normale.
  L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale: Chez les insuffisants rénaux, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Lorsque le DFG = 30-80 mL/min/1,73 m2, l'ASC est environ 2 fois plus grande qu'à 100 mL/min/1,73 m2. Quand le DFG chute à < 30 mL/min/1,73 m^2, l'ASC augmente de façon plus prononcée.**
  L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications et 4 Posologie et administration).
  L'emploi d'Auro-Perindopril / Indapamide 8 mg / 2,5 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30-59 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications et 4 Posologie et administration). Le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide 2 mg / 0,625 mg/Auro-Perindopril / Indapamide 4 mg / 1,25 mg doit être débuté aux doses individuelles adéquates de chacun- des deux composants administrés séparément. La prudence est de mise, particulièrement chez les patients âgés, car la possibilité d'une plus grande sensibilité ne peut être écartée dans ce groupe d'âge (voir 2 Contre-indications et 4 Posologie et administration).
  Chez les patients dont le DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m^2, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir 4 Posologie et administration). Une surveillance périodique des taux de potassium et de créatinine devra faire partie des examens médicaux de routine chez ces patients.
  Le perindopril et son métabolite actif, le perindoprilate sont dialysables. Chez un nombre limité de patients ayant fait l'objet d'études, la clairance par hémodialyse du perindopril variait de 41,7-76,7 mL/min (moyenne de 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du perindoprilate variait de 37,4-91,0 mL/min (moyenne de 67,2 mL/min) (voir 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration).

- **Insuffisance cardiaque**
  Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque, la clairance du perindoprilate diminue, ce qui risque d'entraîner une augmentation de l'ASC (pendant l'intervalle posologique) pouvant atteindre 40 %. Par conséquent, la dose initiale de perindopril doit être réduite.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Plaquettes : conserver à la température ambiante (15°C - 30 °C).

Flacons: conserver à la température ambiante (15°C - 30 °C). Conserver à l'abri de l'humidité élevée.

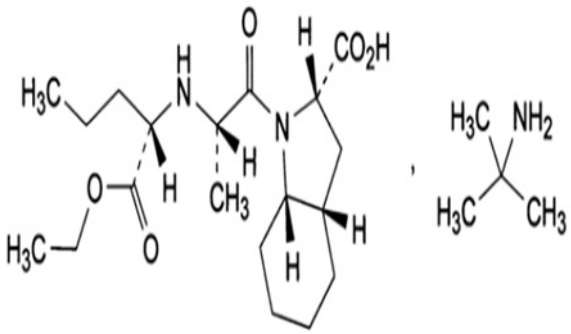
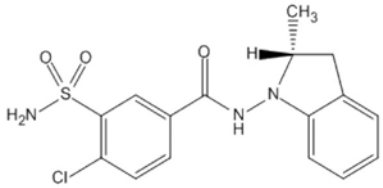
12 Instructions particulières de manipulation du produit

Aucune exigence particulière.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

	Perindopril tert-butylamine	**Indapamide**
Nom propre	Perindopril tert-butylamine (DCI) (Ph. Eur.) Périndopril erbumine (USAN)	INDAPAMIDE (DCI) (BP) Indapamidum (Ph. Eur.)
Nom chimique	2-méthylpropan-2-amine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[[(1S)-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl] octahydro-1H-indole-2-carboxylate. ou tert-butylamine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl] octahydro- 1H-indole-2-carboxylate	4-chloro-N-[(2RS)-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide
Formule moléculaire et masse moléculaire	C_{23} H_{43} N_3 O_5 et 441,6 g/mol	C_{16} H_{16} ClN_3 O_3 S et 365,8 g/mol
formule développée		
Propriétés physicochimiques	Le perindopril tert-butylamine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche, légèrement hygroscopique, facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol (96 %), peu soluble dans le chlorure de méthylène. Constante de dissociation (pKa) : 3,0, 5,7 Le coefficient de partage octanol/eau à pH 7,4 est égal à – 0,1.	L'indapamide est une poudre blanche ou presque blanche, soluble dans le méthanol, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle et l'éthanol. Très légèrement soluble dans le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'eau. pKa : 8,8/11,69

14 Études cliniques

14.1 Essais cliniques par indication

Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg

L'efficacité de perindopril erbumine / indapamide et 2 mg/0,625 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 3 études pivots de courte durée (3 mois) menées en double aveugle contre placebo (CL3-05590-018 et CL3-05590-007/3 mois) ou agent de comparaison actif (aténolol) (CL3-05590-009).

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension légère à modérée

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%) H/F
Études contrôlées versus placebo					
CL3-05590-018	Essai multicentrique en double-aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo six groupes, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Per 2 mg- Ind 0,625 mg Placebo Per 2 mg Ind 0,625 mg Per 4 mg Ind 1,5 mg à libération modifiée Voie orale 12 semaines	1748	55,7 (18-79)	48,9/51,1
CL3-05590-007 / 3 mois	Essai multicentrique en double-aveugle randomisé, contrôlé versus placebo, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines.	Semaines 0-4 : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (1 comprimé) Semaines 4-12 : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Étude contrôlée versus agent de comparaison actif					
CL3-05590-009	Essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle, deux groupes parallèles, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo, d'une durée de 4 semaines	Per 2 mg-Ind 0,625 mg Aténolol 50 mg Voie orale 12 semaines	446	55,8 (24-75)	47,5/52,5

Per: Perindopril ; Ind: Indapamide

Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg

L'efficacité de Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 4 études pivots de courte durée menées en double aveugle contre placebo (CL3-05590-007/3 mois) ou agent de comparaison actif (CL3-05590-003, CL3- 05590-004 / 2 mois et CL3-05590-008).

Tableau 5– Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension légère à modérée

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%) H/F
Études contrôlées versus placebo					
CL3-05590-007 / 3 mois	Essai multicentrique en double-aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Semaines 0-4 : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (1 comprimé) Semaines 4-12 : Placebo ou Per 2 mg-Ind 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Études contrôlées versus agents de comparaison actifs					
CL3-05590-003	Essai multicentrique en double-aveugle randomisé contrôlé, 3 groupes parallèles, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Per 4 mg-Ind 1,25 mg Per 4 mg-Ind 1,25 mg Voie orale 12 semaines	1633	53,7 (19-78)	50,3/49,7
CL3-05590-004 / 2 mois	Essai multicentrique en double-aveugle randomisé contrôlé, 3 groupes, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 4 semaines	Per 4 mg-Ind 1,25 mg Cap 50 mg-HCT 25 mg Ena 20 mg-HCT 12,5 mg Voie orale 8 semaines	527	54,5 (21-75)	53,5/46,5
CL3-05590-008	Essai multicentrique en double-aveugle randomisé contrôlé, 3 groupes parallèles, précédé d'une période préliminaire en simple aveugle versus placebo d'une durée de 3 semaines (sem. -7 à sem. -4) et d'un traitement en	Per 4 mg-Ind 1,25 mg Per 4 mg Per 8 mg Voie orale 4 semaines	515	54,3 (19-77)	52,4/47,6

	simple aveugle par le perindopril (4 mg) d'une durée de 4 semaines (sem. -4 à sem. 0)				

Per: perindopril; Ind: indapamide; HCT: Hydrochlorothiazide; sem.: semaine; m : mois

Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg

L'efficacité de Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg dans l'hypertension légère à modérée a été établie dans 2 études pivots de longue durée, menées en double aveugle et avec agent de comparaison actif (CL3-05590-011 et CL3-05590-005).

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivots menées dans l'hypertension légère à modérée

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%) H/F
CL3-05590-011	Essai multicentrique de phase III en double-aveugle contrôlé versus l'énalapril avec randomisation et groupes parallèles chez des patients atteints d'hypertension, d'un diabète de type 2 et d'albuminurie	Per 2 mg- Ind 0,625 mg Per 4 mg-Ind 1,25 mg (réglage posologique non systématique) Per 8 mg- Ind 2,5 mg (réglage posologique non systématique) Voie orale 52 semaines	N = 481 Per-Ind: n = 244 Ena: n = 237 Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg: n = 72	Total: 59,1 (30-78) Per-Ind: 58,3 (30-78) Dose Maximale Per 8 mg- Ind 2,5 mg: 57,7 (30-72)	Total: 61,1/38,9 Per-Ind: 57,0/43,0 Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg: 66,7/33,3
CL3-05590-005	Essai multicentrique de phase III en double-aveugle contrôlé versus l'énalapril avec randomisation et groupes parallèles chez des patients atteints d'hypertension et d'HVG	Per 2 mg-Ind 0,625 mg Per 4 mg-Ind 1,25 mg (réglage posologique non systématique) Per 8 mg-Ind 2,5 mg (réglage posologique non systématique) Voie orale 52 semaines	N = 679 Per-Ind: n = 341 Ena: n = 338 Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg: n = 65	Total: 55,5 (18-93) Per-Ind: 54,8 (18-93) Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg: 53,5 (37-70)	Total: 47,1/52,9 Per-Ind: 46,9/53,1 Dose maximale Per 8 mg-Ind 2,5 mg: 55,4/44,6

Per : perindopril erbumine; Ind : indapamide; Ena : énalapril; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

Perindopril erbumine / indapamide 2 mg / 0,625 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 7 - Résultats relatifs à l'efficacité des études pivots contrôlées versus placebo dans

l'hypertension légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée à l'association perindopril-indapamide (mmHg)	Valeur associée au placebo (mmHg)	Valeur de *p*
CL3-05590-018			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique) PAD en décubitus PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	Per 2 mg-Ind 0,625 mg (n = 386) -10,8 ± 7,9 -15,2 ± 12,9 63,0 %	Placebo (n = 386) -5,6 ± 9,1 -6,7 ± 13,9 37,3 %	 < 0,001 < 0,001 < 0,001
Écart entre l'association Per 2 mg/Ind 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus PAS en décubitus	-5,2 mmHg -8,5 mmHg		< 0,001 < 0,001
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique) PAD en décubitus PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement**	Per/Ind (n = 193) -13,2 ± 8,0 -22,5 ± 13,9 81,3 %	Placebo (n = 190) -7,3 ± 9,0 -12,3 ± 15,2 48,9 %	 < 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Écart entre l'association Per 2 mg/Ind 0,625 mg et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus PAS en décubitus	-5,9 mmHg -10,2 mmHg		< 0,0001 < 0,0001

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique.

* *PAS en décubitus < 140 mmHg et PAD en décubitus < 90 mmHg et/ou baisse ≥ 20 mmHg de la PAS en décubitus et/ou ≥ 10 mmHg de la PAD en décubitus*

** *(baisse ≥ 10 mmHg de la PAD en décubitus et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mmHg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (baisse ≥ 20 mmHg de la PAS en décubitus et/ou PAS en décubitus ≤ 150 mmHg en présence d'hypertension diastolique isolée)*

Tableau 8 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude pivot contrôlée versus agent de comparaison actif dans l'hypertension légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée au Per 2 mg/Ind 0,625 mg	Valeur associée à l'aténolol 50 mg	Valeur de *p***
CL3-05590-009			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique) PAD en décubitus PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	Per 2 mg-Ind 0,625 mg (n = 222) -15,3 ± 7,7 -20,4 ± 12,3 82 %	Aténolol 50 mg (n = 224) -16,0 ± 8,2 -20,1 ± 14,0 87 %	 < 0,001 < 0,001 -
Écart entre l'association Per 2 mg/Ind 0,625 mg et l'aténolol après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus PAS en décubitus	0,8 mmHg		-

	-0,4 mmHg	-

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique;

* *PAD en décubitus ≤ 90 mmHg et/ou baisse ≥ 10 mmHg de la PAD en décubitus*

** *Valeur p liée à l'équivalence entre l'association Per 2 mg/Ind 0,625 mg et l'aténolol 50 mg; tests bilatéraux*

Perindopril erbumine / indapamide 4 mg / 1,25 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité des études pivots contrôlées versus placebo dans l'hypertension légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée à l'association perindopril/ indapamide (mmHg)	Valeur associée au placebo (mmHg)	Valeur de *p*
CL3-05590-007			
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Per-Ind (n = 193)	Placebo (n = 190)	
PAD en décubitus	-13,2 ± 8,0	-7,3 ± 9,0	< 0,0001
PAS en décubitus	-22,5 ± 13,9	-12,3 ± 15,2	< 0,0001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	81,3 %	48,9 %	< 0,0001
Écart entre l'association Per-Ind et le placebo après 12 semaines de traitement			
PAD en décubitus	-5,9 mmHg		< 0,0001
PAS en décubitus	-10,2 mmHg		< 0,0001

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique.

* *(baisse ≥ 10 mmHg de la PAD en décubitus et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mmHg en présence d'hypertension systolo-diastolique) et (baisse ≥ 20 mmHg de la PAS en décubitus et/ou PAS en décubitus ≤ 150 mmHg en présence d'hypertension diastolique isolée)*

Tableau 10 – Résultats des essais de base contrôlés dans l'hypertension légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée au perindopril et à l'indapamide	Valeur associée à l'agent de comparaison actif		Valeur de *p* Per-Ind vs :	
CL3-05590-003					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	**Per4/Ind1,25**	**Per 4**	**Ind 1,25**	**Per 4**	**Ind 1,25**
PAD en décubitus (tous les sujets)	-13,4 ± 8,6 (n=542)	-11,2 ± 9,0 (n=551)	-11,5 ± 9,0 (n=540)	< 0,001	< 0,001
PAD en décubitus (sujets âgés >65 ans)	-14,7 ± 8,5 (n=92)	-10,7 ± 8,4 (n=96)	-11,9 ± 9,0 (n=85)	< 0,001	0,020
	-19,8 ± 14,7	-14,1 ± 14,4	-15,8 ± 14,4	< 0,001	< 0,001

PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	(n=542) 74,5% (n=542)	(n=551) 65,2% (n=551)	(n=540) 64,8% (n=540)	< 0,001	< 0,001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 12 semaines de traitement					
	Per 4	**Ind 1,25**		**Per 4**	**Ind 1,25**
PAD en décubitus (tous les sujets) PAD en décubitus (sujets âgés > 65 ans) PAS en décubitus	-2,2 mmHg -4,0 mmHg -5,6 mmHg	-2,0 mmHg -2,7 mmHg -4,0 mmHg		< 0,001 < 0,001 < 0,001	< 0,001 0,020 < 0,001
CL3-05590-004					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique) PAD en décubitus PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	**Per4/Ind1,25** (n=175) -13,1 ± 7,8 -18,7 ± 12,5 73,0%	**Cap/HCT** (n=175) -13,4 ± 8,0 -19,4 ± 13,3 75,0%	**Ena/HCT** (n=177) -14,2 ± 9,4 -21,1 ± 15,4 80,0%	**Cap/HCT** < 0,001** < 0,001** -	**Ena/HCT** 0,001** < 0,001** -
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 8 semaines de traitement					
PAD en décubitus PAS en décubitus	**Cap/HCT** 0,3 mmHg 0,7 mmHg	**Ena/HCT** 1,1 mmHg 2,4 mmHg		**Cap/HCT** < 0,001** < 0,001**	**Ena/HCT** 0,001** < 0,001**
CL3-05590-008					
Variation par rapport au départ PAD en décubitus PAS en décubitus Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	**Per4/Ind1,25** (n=173) -8,5 ± 8,2 -10,1 ± 12,0 62,4%	**Per 4** (n=172) -6,4 ± 7,5 -7,8 ± 11,0 55,2%	**Per 8** (n=170) -7,4 ± 7,8 -9,8 ± 12,3 60,6%	**Per 4** 0,008† 0,035 0,106†††	**Per 8** < 0,001†† < 0,001 -
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 4 semaines de traitement					
	Per 4	**Per 8**		**Per 4**	**Per 8**
PAD en décubitus PAS en décubitus	-2,1 mmHg -2,2 mmH	-1,1 mmHg -0,3 mmHg		0,008† 0,035	< 0,001†† < 0,001

*Per : perindopril; Ind : indapamide; Cap : captopril; Ena : énalapril; HCT : hydrochlorothiazide; PAD : pression artérielle diastolique; PAS : pression artérielle systolique; * Δ PAD en décubitus ≥ 10 mmHg et/ou PAD en décubitus ≤ 90 mmHg.*

** *Recherche d'équivalence du point de vue de la variation de l'écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et les agents de comparaison actifs; intervalle de confiance à 90 %.*

† *Recherche de la supériorité de l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg sur Per 4 mg; intervalle de confiance à 95 %, test t de Student (unilatéral).*

†† *Recherche d'équivalence entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et Per 8 mg; intervalle de confiance à 90 %, tests bilatéraux.*

††† *Recherche de la supériorité de l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg sur Per 4 mg; méthode exacte de Fischer (unilatérale).*

Perindopril erbumine / indapamide 8 mg / 2,5 mg

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 11– Résultats relatifs à l'efficacité des études cliniques pivots dans l'hypertension légère à modérée

Critères d'évaluation	Valeur associée au Per 8 mg-Ind 2,5 mg	Valeur de *p*
CL3-05590-011 – Dose maximale: Per 8 mg-Ind 2,5 mg; n = 69		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg **PAD** (mmHg) **PAS** (mmHg)	 -5,4 ± 9,1 -8,4 ± 16,9	 < 0,0001 < 0,0001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg à la fin du traitement **PAD** (mmHg) **PAS** (mmHg)	 -2,6 ± 8,1 -2,5 ± 13,8	 0,0088 0,1427
Pourcentage de sujets chez qui la TA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)	17,4 % (12/69)	-
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)	44,9 % (31/69)	-
CL3-05590-005 - Dose maximale: Per 8 mg-Ind 2,5 mg; n = 63		
Variation entre le début et la fin du traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg **PAD** (mmHg) **PAS** (mmHg)	 -9,7 ± 9,6 -27,7 ± 18,3	 < 0,0001 < 0,0001
Écart entre l'association Per 4 mg-Ind 1,25 mg et l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg à la fin du traitement **PAD** (mmHg) **PAS** (mmHg)	 -8,1 ± 8,4 -16,3 ± 16,5	 < 0,0001 < 0,0001
Pourcentage de sujets chez qui la TA s'est normalisée (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)	22,2 % (14/63)	-
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement (selon la dernière valeur obtenue pendant le traitement par l'association Per 8 mg-Ind 2,5 mg)	68,3 % (43/63)	-

Per : perindopril; Ind : indapamide; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée en double aveugle, à deux périodes et à dose unique (8 mg/2,5 mg administrés en une seule prise), portant sur la biodisponibilité des comprimés d'Auro-Perindopril/indopamide (Auro Pharma Inc.) et des comprimés de PrCOVERSYL® PLUS HD (Servier Canada Inc.), a été menée chez des adultes sains dans certaines conditions. Les données comparatives de biodisponibilité pour les 30 sujets inclus

dans l'analyse statistique du périndopril et les 31 sujets inclus dans l'analyse statistique de l'indopamide sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Perindopril (1 x 8 mg de perindopril / 2,5 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	178,03 184,74 (32,0)	183,66 188,81 (25,7)	96,9	93,2 – 100,9
ASC_I (ng·h/mL)	181,11 188,02 (32,3)	186,80 192,16 (26,0)	97,0	93,3 – 100,8
C_{max} (ng/mL)	148,97 156,23 (32,2)	154,03 159,72 (26,7)	96,7	89,3 – 104,7
T_{max}[3] (h)	0,67 (0,50 – 1,00)	0,67 (0,50 – 1,00)		
$T_{½}$[4] (h)	0,83 (12,3)	0,83 (12,4)		

[1] Comprimés Auro-Perindopril / Indapamide (perindopril erbumine / indapamide), 8 mg / 2,5 mg (Auro Pharma Inc.).
[2Pr] COVERSYL® PLUS HD (perindopril erbumine / indapamide) comprimés, 8 mg / 2,5 mg (Servier Canada Inc.).
[3] Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle).
[4] Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Indapamide (1 x 8 mg de perindopril / 2,5 mg d'indapamide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	3097,48 3167,72 (22,8)	2971,31 3028,79 (21,2)	104,2	101,4 – 107,2
ASC_I (ng·h/mL)	3290,79 3378,62 (25,2)	3153,98 3225,55 (23,4)	104,3	101,2 – 107,6
C_{max} (ng/mL)	157,70 160,45 (18,1)	147,30 149,34 (17,0)	107,1	102,9 – 111,4
T_{max}[3] (h)	1,67 (0,67 – 5,00)	2,33 (0,67 – 5,00)		
$T_{½}$[4] (h)	17,39 (15,0)	17,22 (13,7)		

[1] Comprimés d'Auro-Perindopril / Indapamide (perindopril erbumine / indapamide), 8 mg / 2,5 mg (Auro Pharma Inc.).
[2 Pr] COVERSYL® PLUS HD (perindopril erbumine / indapamide) comprimés, 8 mg / 2,5 mg (Servier Canada Inc.).
[3] Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle).
[4] Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Perindopril erbumine

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou intraveineuse (i.v.) ont été menées chez la souris et le rat. La toxicité aiguë a été faible : la DL_{50} orale était > 2 500 mg/kg chez la souris et > 3 000 mg/kg chez le rat. La DL_{50} i.v. était de 323 mg/kg et de 423 mg/kg chez les rats mâles et femelles, alors qu'elle était de 704 mg/kg et de 679 mg/kg chez les souris mâles et femelles, respectivement.

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

Études de toxicité chronique

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

Cancérogénicité :

Au cours de 2 études, des souris $B_6C_3F_1$ et ~~le~~ des rats Fischer 344 ont reçu du perindopril à 0,75, à 2,0 et à 7,5 mg/kg/jour par voie orale pendant 104 semaines. Aucun signe de cancérogénicité imputable au perindopril n'a été observé.

Génotoxicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

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

Études de tératogénicité

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

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

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

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

Études périnatales et postnatales

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

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

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

Indapamide

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou i.v. ont été menées chez la souris, le rat et le cobaye. Par voie orale, la toxicité a été très faible (DL_{50} >3000 mg/kg). Par voie i.v., la DL_{50} a varié entre 272 mg/kg chez le cobaye et 635 mg/kg chez la souris. La toxicité s'est manifestée par une horripilation, une bradypnée, une hypotonie, une diminution de l'activité motrice, une hypersensibilité, une mydriase et une vasodilatation à des doses parentérales >400 mg/kg.

L'administration d'indapamide conjointement avec de l'hydralazine, de la méthyldopa ou du propranolol n'a pas modifié la DL_{50} orale des autres antihypertenseurs.

Études de toxicité chronique

Chez des rats soumis 1 fois par jour pendant 4 semaines à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg, on a

constaté une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture aux doses de 100 et de 200 mg/kg. Une minéralisation dystrophique rénale, qui a été jugée imputable à une augmentation du débit urinaire, a été détectée chez la totalité des femelles (5/5) du groupe traité à 200 mg/kg.

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

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

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

Cancérogénicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

Des tests ont été effectués sur 3 générations de rat Wistar (souche SPF). L'administration d'indapamide à des doses de 0; 0,5; 2,5 et 25 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale pendant 70 jours, n'a pas eu d'effet sur les fonctions de reproduction. Le comportement et la capacité de reproduction de la descendance n'ont pas été modifiés, mais le taux de mortalité des nouveau-nés (générations F_2) a été affecté : 35 % à faible dose et 47 % à dose élevée, comparativement à 16 % chez les animaux témoins (la lactation insuffisante des mères pourrait en être la cause). Aucun effet indésirable sur les ratons de la génération F_3 n'a été observé.

Études de tératogénicité

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

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

Chez le lapin blanc néo-zélandais recevant 0, 5, 30 et 180 mg/kg, 1 fois par jour par voie orale, il y a eu une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral à la dose de 180 mg/kg pendant

les 4 premiers jours de traitement. Deux femelles traitées à dose élevée ont perdu leur portée. Chez les autres animaux, le taux d'avortement et la taille des portées sont demeurés inchangés.

Perindopril / Indapamide

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

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Espèce	Voie	Sexe	DL50 (mg/kg)
Souris	Orale	Mâle	> 3000
		Femelle	> 3000
	Intraveineuse	Mâle	> 336
		Femelle	> 336
Rat	Orale	Mâle	> 3000
		Femelle	> 3000
	Intraveineuse	Mâle	> 336
		Femelle	> 336
Chien	Orale	Mâle	590*
		Femelle	590*

* Dose maximale tolérée

Signes de toxicité

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

Par suite de l'administration orale chez des rats, des signes de toxicité gastrique et la mort de 1 femelle (1/6) ont été rapportés. Après administration intraveineuse, la plupart des rats avaient une diminution de l'activité motrice spontanée, des yeux à demi fermés, une position en chien de fusil, une tachypnée, une posture ventrale et une horripilation; des signes de toxicité gastrique ont été constatés à l'autopsie chez 2 mâles, et 1 mâle (1/6) traité à la dose de 336 mg/kg a succombé.

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

Études de toxicologie chronique

Espèce	Durée	N^bre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	13 sem.	10 M + 10 F	Orale	0 0,88 2,63 7,90	Les anomalies les plus marquées étaient fonction de la dose et liées à l'action du perindopril : augmentation de la consommation d'eau, baisse de la pression artérielle, hausse des concentrations sanguines d'urée, de créatinine, de potassium et de cholestérol, augmentation de la diurèse (également imputable à l'indapamide) et augmentation du poids des reins. Des signes d'insuffisance rénale (allant d'anomalies tubulaires à la fibrose) ont été observés à l'examen histologique aux doses intermédiaire et supérieure, et ont été associés à une néphrose osmotique, un effet du perindopril. Dose sans effet nocif observé (DSENO) proposée : 0,88 mg/kg/jour.
Rat	26 sem. + période de récupé-ration de 8 sem.	30 M + 30 F (doses de 0 et de 4,5 mg) 20 M + 20 F (doses de 0,5 et de 1,5 mg)	Orale	0 0,5 1,5 4,5	Une série de changements liés à la dose ont été observés aux doses allant de 0,5-4,5 mg/kg/jour. Tous ces changements, qui touchaient les reins, cadraient avec l'activité pharmacologique des composés. À dose élevée, on a observé une augmentation non réversible de l'excrétion de calcium, de chlorure, d'urée et de créatinine à partir de la 13e semaine, signe d'une insuffisance rénale. Aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles), il y a eu augmentation du poids des reins, irréversible à dose élevée. Trouvailles histologiques : hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et des artérioles afférentes assortie de lésions tubulaires évocatrices d'une néphrose osmotique aux doses élevée (chez les 2 sexes) et intermédiaire (chez les mâles). Diminution réversible du poids du cœur chez les femelles (doses intermédiaire et élevée), sans modifications histologiques. DSENO proposée : 0,5 mg/kg/jour.
Chien	13 sem.	4 M + 4 F	Orale	0 1,31 5,25 21,0/10,5	Les animaux ont été sacrifiés pour des raisons éthiques après 24 jours de traitement à dose élevée (malgré une réduction de 50 % de la dose au 17e jour). La mort a été associée à des lésions gastro-intestinales, accompagnées d'une déshydratation et d'une hypotension sévère. La dose intermédiaire s'est révélée la dose maximale non mortelle tolérée, mais son administration s'est

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

Cancérogénicité :

Le potentiel carcinogène du perindopril et de l'indapamide a été évalué dans le cadre d'études au long cours chez 2 espèces animales (la souris et le rat). Étant donné que les résultats de ces études ont été négatifs, aucune nouvelle étude n'a été menée sur l'emploi combiné de ces agents.

Mutagénicité :

Comme le perindopril et l'indapamide évalués séparément ne se sont pas révélés mutagènes dans le cadre d'une série d'études de mutagénicité et d'aberration chromosomique, aucune nouvelle étude n'a été menée sur leur emploi combiné.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de tératogénicité

Espèce	Durée	Nbre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	Du 6e au 17e jour	25	Orale	0 1,31	Aucun effet tératogène n'a été observé; une DSENO de

Espèce	Durée	Nbre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
	de la gestation			5,25 21,0	21 mg/kg/jour peut donc être proposée pour cette étude. Comme dans les études portant sur l'emploi de l'indapamide et du perindopril en monothérapie, le gain pondéral et la consommation de nourriture ont diminué en fonction de la dose, alors que la consommation d'eau a augmenté. Ces effets observés chez les rates gravides n'ont pas affecté les paramètres liés à l'implantation et au développement embryonnaire, mais ont entraîné une diminution du poids moyen des fœtus et un retard de l'ostéoformation (à faible dose et aux doses supérieures).
Lapin	Du 6e au 18e jour de la gestation	20 (groupe témoin) 25 (groupes de traitement)	Orale	0 1,3 3,3 8,2	On a constaté des diminutions dépendantes de la dose du gain pondéral, une augmentation de la consommation de liquide et des épisodes de diarrhée chez les mères à toutes les doses. Il y a eu une augmentation des pertes après implantation des ovules fécondés et une légère diminution du poids des fœtus. La fréquence des diverses malformations observées chez les fœtus des mères traitées n'était pas statistiquement ni significativement différente de celle qu'on a notée dans les portées témoins et se comparait aux résultats obtenus à ce jour avec la souche et les espèces utilisées dans cette étude. DSENO proposée : < 1,3 mg/kg/jour pour ce qui est des effets observés chez les femelles gravides et > 8,2 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité embryo-fœtale et du potentiel tératogène.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Perindopril erbumine

Études *in vitro*

Le perindopril était un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tant dans le plasma que dans les tissus. Le perindoprilate, la forme diacide du perindopril, a démontré une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le perindopril (IC_{50} = 2 x 10^{-9} M et 800 x 10^{-9} M, respectivement). Le perindoprilate et le ramiprilate (diacide actif du ramipril) ont démontré un potentiel inhibiteur similaire envers l'enzyme de conversion plasmatique chez le rat (IC_{50} = 2- 3 x 10^{-9} M). L'activité de ces 2 diacides dépassait celle de l'énalaprilat ou du captopril (IC_{50} = 1- 6 x 10^{-8} M).

Études *in vivo*

On a évalué in vivo l'inhibition de l'ECA dans le plasma par suite de l'administration orale de perindopril à des rats normotendus (0,03-1 mg/kg) ou hypertendus (0,3-3 mg/kg), par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux (i.v.) d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le perindopril a produit une réduction dépendante de la dose (34 % à 0,1 mg/kg; 60 % à 0,3 mg/kg et 92 % à 1 mg/kg) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (150 ng/kg par voie i.v.), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (100 ng/kg par voie i.v.). Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale (90 %) de l'ECA plasmatique a été obtenue avec le perindopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) 1 heure après l'administration avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard.

Après 4 semaines d'administration par voie orale (10 mg/kg) à des rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'ECA était principalement observée dans les reins (96 %), l'aorte (64 %), le cœur (52 %), les poumons (36 %) et le cerveau (26 %). Administré par voie orale à raison de 1 mg/kg à des rats spontanément hypertendus ayant fait l'objet d'une réplétion sodique, le perindopril a été 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 la durée d'action (68 % d'inhibition comparativement à 12 %, 12 heures après l'administration).

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

Indapamide

Action antihypertensive

Chez les animaux sains, l'indapamide n'a eu aucun effet antihypertensif.

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

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

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

L'administration répétée de 0,5 mg/kg/jour d'indapamide par voie orale pendant 11 semaines a prévenu l'hypertension chez des rats rendus hypertendus par une solution saline de DOCA et une néphrectomie

unilatérale. L'effet était encore observable 5 semaines après l'arrêt du traitement.

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

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

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

Action rénale

L'activité diurétique a fait l'objet d'études chez le rat et le chien. Les paramètres ont connu des variations différentes suivant la dose : l'activité natriurétique et chlorurétique a été observée après administration orale ou i.v. de 0,1-0,3 mg/kg tandis que le débit urinaire a augmenté à la dose de

1 mg/kg par voie orale ou i.v., et une augmentation significative de l'excrétion urinaire de potassium a été signalée à des doses orales allant de 3 à 10 mg/kg.

L'indapamide n'a pas eu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire ni sur l'hémodynamique rénale chez le chien, ce qui laisse croire qu'il a agi directement sur le tubule rénal. Des études sur la clairance de l'eau libre positive et négative suggèrent que la diurèse peut résulter d'une inhibition de la réabsorption d'eau, de sodium et de chlorure dans la partie proximale du tube distal du néphron.

Perindopril/ Indapamide

Effets antihypertensifs de l'association perindopril/ indapamide

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

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

17 Monographies de référence

1. COVERSYL® PLUS LD, COVERSYL® PLUS, COVERSYL® PLUS HD (comprimés de perindopril erbumine / indapamide, 2 mg / 0,625 mg, 4 mg / 1,25 mg et 8 mg/ 2,5 mg), numéro de contrôle de la présentation 264225, Monographie de produit, Servier Canada Inc. 2022-10-21.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]Auro-Perindopril / Indapamide

Comprimés de Perindopril erbumine / Indapamide

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

Mises en garde et précautions importantes

- Auro-Perindopril / Indapamide ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Administrés pendant la grossesse, Auro-Perindopril / Indapamide peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.
- Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez Auro-Perindopril / Indapamide, arrêtez le traitement et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

À quoi sert Auro-Perindopril / Indapamide

Auro-Perindopril / Indapamide sont utilisés chez l'adulte pour traiter l'hypertension (**pression artérielle élevée**) légère à modérée.

Comment fonctionne Auro-Perindopril / Indapamide

Auro-Perindopril / Indapamide contiennent 2 médicaments, le perindopril et l'indapamide. Ils agissent ensemble pour contrôler la pression artérielle.

- Le 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 ». Il agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter le passage du sang. Cela aide à diminuer la pression artérielle.
- L'indapamide fait partie d'une classe de médicaments appelés *diurétiques* (également appelés « *comprimés pour éliminer l'eau* »). Il agit sur les reins, faisant en sorte qu'ils éliminent dans l'urine l'eau et le sel dont le corps n'a pas besoin. Cela aide aussi à diminuer la pression artérielle.

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

Les ingrédients de Auro-Perindopril / Indapamide sont

Ingrédients médicinaux :

- Perindopril erbumine
- Indapamide

Ingrédients non médicinaux :

- Cellulose microcristalline,
- Silice colloïdale anhydre,

- Lactose,
- Stéarate de magnésium,
- Hydrogénocarbonate de sodium

Auro-Perindopril / Indapamide se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
- comprimés contenant 2 mg de perindopril erbumine et 0,625 mg d'indapamide.
- comprimés contenant 4 mg de perindopril erbumine et 1,25 mg d'indapamide.
- comprimés contenant 8 mg de perindopril erbumine et 2,5 mg d'indapamide.

N'utilisez pas Auro-Perindopril / Indapamide dans les cas suivants :
- vous êtes allergique :
  - au perindopril erbumine;
  - à l'indapamide ou à tout autre médicament comme l'indapamide (appelés *sulfamides*);
  - à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition d'Auro-Perindopril / Indapamide (voir Quels sont les ingrédients dans Auro-Perindopril / Indapamide?).
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angioœdème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
  - après avoir pris un autre inhibiteur de l'ECA;
  - ou en l'absence de cause connue (angioœdème idiopathique).
- vous avez reçu un diagnostic d'angioœdème 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'Auro-Perindopril / Indapamide est administré avec l'association sacubitril / valsartan, le risque de réaction allergique grave (angioœdème) est accru. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril / valsartan avant de commencer à prendre Auro-Perindopril / Indapamide
- vous prenez déjà un médicament pour baisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- vous éprouvez des difficultés à uriner.
- vous souffrez d'une grave maladie du foie ou d'une affection appelée *encéphalopathie hépatique* (perte de fonctionnement cérébral due à une maladie du foie).
- vous présentez un taux faible ou élevé de potassium dans le sang.
- vous souffrez d'une maladie appelée *insuffisance cardiaque décompensée* (aggravation d'une insuffisance cardiaque s'accompagnant de symptômes tels qu'un essoufflement, une enflure des jambes).
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. La prise d'Auro-Perindopril / Indapamide durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé.
- vous allaitez. Auro-Perindopril / Indapamide passent dans le lait maternel.
- vous êtes intolérant(e) au lactose ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit total en lactase
  - Malabsorption du glucose-galactose car le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans Auro-Perindopril / Indapamide.
- vous prenez des médicaments pour traiter des problèmes de rythme cardiaque.
- vous êtes sous dialyse ou recevez tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, Auro-Perindopril / Indapamide pourraient 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 d'utiliser Auro-Perindopril / Indapamide, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez un historique de réactions allergiques (angiocœdème).
- vous êtes d'origine africaine.
- vous avez récemment subi ou allez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- vous avez l'un ou l'autre des problèmes de santé ci-dessous :
  - problèmes vasculaires (vaisseaux sanguins)
    - rétrécissement du principal vaisseau sanguin prenant naissance dans le cœur (sténose aortique);
    - durcissement des artères (athérosclérose);
  - problèmes de cœur
    - problèmes liés au muscle cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique);
    - problèmes liés au rythme cardiaque;
    - insuffisance cardiaque ou tout autre problème de cœur;
  - pression artérielle basse;
  - diabète ou problèmes de foie ou de reins;
  - lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie autoimmune pouvant affecter de nombreuses parties du corps;
  - maladie de la peau appelée sclérodermie (durcissement ou épaississement de la peau);
  - état dans lequel votre corps libère en trop grande quantité une hormone appelée aldostérone dans votre sang (aldostéronisme primaire);
  - état dans lequel votre glande thyroïde produit une trop grande quantité d'hormone (hyperparathyroïdie);
  - goutte (un type d'arthrite);
  - troubles musculaires, comme une douleur, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires.
- vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).
- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments ci-dessous :
  - médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle :
    - aliskirène;
    - antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -SARTAN »;
  - médicaments utilisés pour le traitement du cancer ou pour la prévention du rejet d'organe après une transplantation, p. ex. temsirolimus, évérolimus et sirolimus. Ces médicaments peuvent augmenter le risque de réaction allergique (angiocœdème);
  - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV]). On reconnaît les DPP-IV au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -GLIPTINE »;
  - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines tels que :
    - allopurinol – pour traiter la goutte;
    - procaïnamide – pour traiter les battements de cœur irréguliers;
  - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril) pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- vous suivez un régime restrictif en sel.
- vous êtes sous hémodialyse.

- vous êtes déshydraté(e) ou avez récemment souffert de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs.
- vous êtes à risque de voir augmenter votre taux sanguin de potassium, ce qui peut être grave et peut survenir si vous prenez :
  - des succédanés du sel contenant du potassium;
  - des suppléments de potassium;
  - un type de comprimés pour éliminer l'eau (diurétique d'épargne potassique) qui favorise la rétention du potassium dans le corps (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride);
  - d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans votre sang, p. ex. le triméthoprime, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- vous êtes sous aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang).
- vous souffrez de malnutrition.
- vous avez 65 ans ou plus. Vous pourriez être davantage exposé(e) au risque d'effets
- secondaires.

Autres mises en garde :

Auro-Perindopril / Indapamide peut causer des effets secondaires graves, notamment ceux-ci :

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

Vous devriez vous étendre si cela se produit. Si vous perdez connaissance, cessez de prendre Auro-Perindopril / Indapamide et communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Troubles sanguins :** Les inhibiteurs de l'ECA, dont Auro-Perindopril / Indapamide, 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) :** Auro-Perindopril / Indapamide peut provoquer une baisse du taux de sucre dans le sang chez les patients :
  - atteints de diabète qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline
  - atteints de problème de reins

Vous devez surveiller étroitement votre glycémie, en particulier au cours de votre premier mois de traitement par Auro-Perindopril / Indapamide.

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

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

Problèmes oculaires (yeux) : Auro-Perindopril / Indapamide peut causer des problèmes soudains aux yeux, notamment des changements de la vision ou une douleur dans un œil ou les deux yeux :

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

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

Athlètes : Auro-Perindopril / Indapamide contiennent un ingrédient médicinal (indapamide) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

Sensibilité accrue de la peau au soleil : Votre peau pourrait devenir sensible au soleil durant le traitement par Auro-Perindopril / Indapamide. Vous devez limiter votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (SPF 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 Auro-Perindopril / Indapamide. Votre pression artérielle peut baisser subitement lorsque vous êtes sous anesthésie générale.

Analyses de sang : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses de sang avant que vous preniez Auro-Perindopril / Indapamide et au cours de votre traitement. Ces analyses permettent de vérifier :

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec Auro-Perindopril / Indapamide :

- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, notamment :
  - les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)
  - les médicaments contenant de l'aliskirène
  - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- les médicaments utilisés pour 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 triméthoprime)
- la digoxine (un médicament pour le cœur)
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, notamment :
  - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine
  - l'insuline
  - la metformine et autres antidiabétiques pris oralement
- les médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib, ou de fortes doses d'aspirine (plus de 3 g/jour)
- les médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates (médicaments tels que la nitroglycérine utilisés pour traiter la douleur à la poitrine)
- les médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de troubles mentaux, comme la schizophrénie et la dépression, notamment :
  - le lithium
  - les médicaments de la classe des antidépresseurs tricycliques, p. ex. amitriptyline, imipramine et nortriptyline
  - les médicaments de la classe des antipsychotiques, p. ex. clozapine, rispéridone, pimozide, amisulpride, halopéridol, donépézil
  - les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, p. ex. paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)
- les sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- le clofibrate – un médicament utilisé pour aider à baisser le taux sanguin d'un type particulier de lipide lorsqu'il est trop élevé
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque (p. ex. digoxine, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, procaïnamide, flécaïnide)
- l'allopurinol, utilisé pour traiter la goutte
- les corticostéroïdes par voie orale utilisés pour le traitement de l'asthme
- les médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex. vandétanib, oxaliplatine)
- le baclofène, utilisé pour aider à relaxer certains muscles du corps
- les comprimés de calcium ou autres suppléments de calcium
- les anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur durant une intervention chirurgicale (p. ex. propofol, sévoflurane)
- les agents de contraste iodés – utilisés pour les radiographies
- les laxatifs stimulants tels que le bisacodyl et le séné
- les antifongiques tels que l'amphotéricine B (par voie i.v.), le fluconazole
- le tétracosactide, utilisé pour traiter l'arthrite ou une maladie inflammatoire de l'intestin
- l'alcool, les barbituriques (pilules pour dormir) ou les narcotiques (puissants médicaments contre la douleur); ils peuvent entraîner une baisse de la pression artérielle et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout
- la pentamidine (utilisée pour traiter la pneumonie)
- les antibiotiques tels que la moxifloxacine, l'érythromycine par voie i.v., la gentamicine, la

ciprofloxacine, la clarithromycine
- l'estramustine (utilisé pour le traitement du cancer)
- les traitements dans lesquels une machine retire le sang du corps, le filtre et retourne le sang nettoyé dans le corps (traitements extracorporels), notamment :
  - la dialyse ou l'hémofiltration, processus permettant d'éliminer les déchets du corps à la place des reins au moyen de membranes en polyacrylonitrile
  - l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement visant à retirer le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- les médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offert en association avec le valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque. Leur association avec Auro-Perindopril / Indapamide n'est pas recommandée.
- le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés)
- l'anagrélide (utilisé pour réduire le nombre de plaquettes [un type de cellules sanguines nécessaire pour contrôler le saignement])
- les médicaments pour traiter les nausées et vomissements (p. ex. ondansétron, dompéridone)
- la méthadone (utilisée pour traiter des dépendances ou pour soulager la douleur intense)
- les médicaments utilisés pour prévenir la malaria (p. ex. chloroquine)
- la papavérine (un médicament utilisé pour relaxer les muscles des vaisseaux sanguins, ce qui permet d'augmenter le débit de sang)
- certains médicaments pouvant être achetés sans ordonnance qui sont connus pour augmenter la pression artérielle, notamment les médicaments utilisés pour :
  - contrôler l'appétit
  - l'asthme
  - traiter le rhume et la toux
  - traiter les allergies (p. ex. le rhume des foins)
  - traiter les problèmes de sinus

Comment utiliser Auro-Perindopril / Indapamide :
- Prenez Auro-Perindopril / Indapamide
  - 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 :

Prenez 1 comprimé 1 fois par jour le matin, avant un repas.
Si vous avez des problèmes de reins, vous et votre professionnel de la santé déterminerez la dose qui vous convient le mieux, selon vos besoins.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de d'Auro-Perindopril / Indapamide, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires possibles de l'utilisation Auro-Perindopril / Indapamide?

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

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent			
Hypokaliémie (diminution du taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de sauter des battements de cœur ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement		✓	
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissements, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout	✓		
Toux persistante		✓	
Peu fréquent			
Angioœdème et réaction allergique grave : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, des lèvres, de la langue ou de la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du tube digestif provoquant des douleurs à l'estomac, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			
Bronchospasme : difficulté à respirer et à tousser, serrement de la poitrine, respiration sifflante ou bruit de sifflement accompagnant la respiration			✓
Douleur à la poitrine		✓	
Dépression (humeur triste qui perdure) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide		✓	
Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans le corps) : enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur	✓		
Dysfonction érectile : incapacité d'avoir ou de maintenir une érection	✓		
Hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang), pouvant causer : - **déshydratation** (le corps n'a pas toute l'eau dont il a besoin; il en résulte une soif extrême); - **basse pression artérielle** : vision trouble, étourdissements, vertiges, évanouissements		✓	
Problème de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
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			✓
Hypochlorémie (diminution du taux de chlorure dans le sang) : diarrhée, fatigue ou faiblesse inhabituelles, déshydratation		✓	
Hypomagnésémie (diminution du taux de magnésium dans le sang) : tremblements, fatigue ou faiblesse inhabituelles, crampes musculaires, engourdissement, problèmes du mouvement des yeux, convulsions		✓	
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone 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			
Troubles sanguins : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe, apparition d'ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse, apparition de petits points pourpres ou rouges sous la peau		✓	
Accident vasculaire cérébral (AVC) (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement du visage, d'un bras ou d'une			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
jambe, en particulier d'un même côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : formation de plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec une ampoule ou une croûte au centre, possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensations de brûlure légères			✓
Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ressentie comme une pression ou un serrement entre les deux omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, vertiges, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir et possiblement battements de cœur irréguliers			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements de cœur 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, boursouflure 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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
peau ou des yeux, urine foncée			
INCONNUE			
Problèmes oculaires : - **Myopie** (difficulté à voir de loin) : vision floue, difficulté à focaliser sur les objets à distance, besoin de plisser les yeux, maux de tête causés par la fatigue oculaire, fatigue - **Glaucome :** vision floue, perception d'un halo autour des lumières, douleur et rougeur de l'œil, nausées et vomissements, maux de tête intenses			✓
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : soif accrue, mictions (évacuation de l'urine) fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue	✓		
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang : enflure et rougeur aux articulations		✓	
Aggravation possible d'un lupus préexistant (maladie autoimmune qui survient lorsque le système immunitaire du corps se met à attaquer ses propres tissus et organes, notamment les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cœur et les poumons) : fatigue, fièvre, douleur, raideur et enflure aux articulations, éruption cutanée sur le visage qui couvre les joues et la racine du nez ou éruptions cutanées ailleurs sur le corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur à la poitrine, sécheresse des yeux, maux de tête, confusion et perte de mémoire			✓
Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts ou les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piqûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires endommagés) : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine couleur thé		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
(rouge-brun)			
Torsade de pointes : battements de cœur irréguliers pouvant mettre la vie en danger			✓

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

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Plaquettes : conserver à la température ambiante (15 °C - 30 °C).
- Flacons : conserver à la température ambiante (15 °C - 30 °C). Conserver à l'abri de l'humidité élevée.

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

Pour en savoir plus sur Auro-Perindopril / Indapamide :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
  - Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant https://auropharma.ca/ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent feuillet été rédigé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 30 Juin 2026