

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

PrPerindopril/Indapamide

Comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide

Comprimés de 4 mg/1,25 mg et 8 mg/2,5 mg, destinés à la voie orale

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

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Date d'autorisation initiale :
30 août 2021

Date de révision :
6 août 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 503159

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la dernière autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections sans objet au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers.....	21
7.1.1 Grossesse	21
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	22
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	22
7.1.5 Patients diabétiques	22
7.1.6 Patients souffrant d'insuffisance hépatique	22

8	EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1	Aperçu des effets indésirables	23
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	24
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)....	26
8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	27
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.3	Interactions médicament-comportement.....	31
9.4	Interactions médicament-médicament.....	31
9.5	Interactions médicament-aliments	39
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	40
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	40
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	40
10.1	Mode d'action.....	40
10.2	Pharmacodynamie	41
10.3	Pharmacocinétique	42
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	45
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		46
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
14	ESSAIS CLINIQUES	48
14.1	Essais cliniques, par indication.....	48
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	55
15	MICROBIOLOGIE	56
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	56
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	66
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....		67

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) et Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) ne sont pas indiqués comme traitement de première intention. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients prenant simultanément, en traitement de première intention, du périndopril et de l'indapamide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique](#)).

L'ajustement 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 de Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) ou Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide), 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 deux composantes séparément (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients présentant ces affections.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril erbumine / indapamide chez l'enfant n'ont pas été établies. L'emploi de ce médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

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

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Perindopril/Indapamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30 à 59 mL/min/1,73 m²).

L'emploi de 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 présente monographie.
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à d'autres dérivés sulfamidés.
- Chez les patients présentant un œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou des antécédents d'œdème de Quincke liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Chez les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse](#)).
- Chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Allaitement](#)).
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²).
- Chez les patients atteints d'hypokaliémie.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- Chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique.
- En 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 Perindopril/Indapamide contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).
- En association avec du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. Le traitement par Perindopril/Indapamide ne doit pas débuter avant une période d'au moins 36 heures suivant l'administration de la dernière dose de sacubitril/valsartan.
- En 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 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\] et Fonction rénale](#), ainsi que [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine \[SRA\] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- 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, Fonction rénale](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : Perindopril/Indapamide est offert uniquement dans les teneurs suivantes : 4 mg/1,25 mg et 8 mg/2,5 mg.

4.1 Considérations posologiques

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

Perindopril/Indapamide n'est pas destiné au traitement de première intention et la dose doit être déterminée par ajustement de la dose de chaque composant.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

L'instauration du traitement doit prendre en compte l'administration antérieure d'agents antihypertenseurs, l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle et la restriction sodée. Une adaptation posologique des autres agents antihypertenseurs administrés en association avec des comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) et Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'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'emploi chez les enfants.

4.4 Administration

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

Comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) :

1 comprimé 1 fois par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée, on peut augmenter la dose à 2 comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), 1 fois par jour, ou passer à une dose unique de 1 comprimé de Perindopril/Indapamide à 4 mg / 1,25 mg.

Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) ou Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg indapamide) :

On peut administrer, 1 fois par jour, 1 comprimé de Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) ou de Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) dès que la tension artérielle du patient a pu être stabilisée à l'aide des deux composantes administrées séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe périndopril erbumine / indapamide (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

L'emploi des comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), de Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) et de Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'emploi de Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($\text{DFG} = 30\text{-}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) et par Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) doit être débuté aux doses individuelles adéquates de chacune des deux 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 $\text{DFG} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 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 doubler la dose; le patient doit continuer simplement avec la dose suivante au moment habituel.

5 SURDOSAGE

Les événements indésirables les plus probables en cas de surdosage de comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) et Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'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 les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide et Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'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 périndoprilate, forme active du périndopril, peut être éliminé par dialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)).

Pour prendre connaissance des renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Orale	Comprimés / 4 mg /1,25 mg, 8 mg /2,5 mg	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.
-------	---	--

Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) est offert en comprimés blancs, biconvexes et de forme oblongue. Chaque comprimé porte l'inscription « TV4 » d'un côté et « 125 » de l'autre.

Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est offert en comprimés blancs, biconvexes et de forme oblongue. Chaque comprimé porte l'inscription « TV8 » d'un côté et « 25 » de l'autre.

Conditionnement

Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) est offert en flacons de 100 comprimés.

Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est offert en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Œdème de Quincke cervico-facial

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

Des cas d'œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le périndopril. L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par Perindopril/Indapamide et traiter le patient de façon adéquate, conformément à la pratique médicale, en assurant une surveillance étroite jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes.

Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'œdème de Quincke peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies aériennes; il faut rapidement instaurer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1 : 1000 et d'oxygène) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

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

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

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

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

Des cas de récurrence d'œdème de Quincke ont été signalés lors du passage à un autre inhibiteur de l'ECA. Compte tenu de la gravité potentielle de cet événement rare, on ne doit pas administrer d'autres inhibiteurs de l'ECA aux patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex. sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'œdème de Quincke (p. ex. enflure des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire). La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Œdème de Quincke intestinal

Des cas d'œdème de Quincke intestinaux ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (s'accompagnant ou non de nausées et de vomissements). Certains d'entre eux n'avaient pas d'antécédents d'œdème de Quincke du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales.

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

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfamides et leurs dérivés peuvent causer une réaction idiosyncrasique se soldant par un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent la survenue soudaine, aiguë, d'une diminution de l'acuité visuelle ou de douleur oculaire, et surviennent généralement quelques heures à quelques semaines après le début du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une cécité permanente. Le principal traitement consiste à interrompre la prise du médicament le plus tôt possible. Si la pression intraoculaire n'est toujours pas maîtrisée, il faudra peut-être envisager le recours rapide à un traitement médical ou chirurgical. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Système cardiovasculaire

Hypotension

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

Étant donné la possibilité d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement par Périndopril/Indapamide doit être instauré sous très stricte surveillance médicale. Cette

surveillance doit être poursuivie attentivement durant les deux premières semaines de 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 Perindopril/Indapamide, lequel peut habituellement se poursuivre sans problème après la hausse de la tension artérielle sous l'effet de l'augmentation de la volémie. Si l'hypotension revient, il convient d'interrompre l'administration de Perindopril/Indapamide.

Sténose aortique ou de la valve mitrale et hypertrophie cardiomyopathique

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le périndopril erbumine contenu dans l'association Perindopril/Indapamide, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi de 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 le périndopril erbumine contenu dans Perindopril/Indapamide, et 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 fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du SRA. L'administration de Perindopril/Indapamide n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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

Système sanguin

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie

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

Certains de ces patients développent des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Une surveillance périodique des globules blancs est conseillée lors de l'emploi de périndopril 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 épreuves de laboratoire, Surveillance hématologique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

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

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex. : celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités parallèlement par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les

antihistaminiques. Pour ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur est à envisager.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

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

Réactions nitritoïdes – Or

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

Métabolisme

Les diurétiques qui s'apparentent à l'indapamide sur le plan pharmacologique diminuent l'excrétion du calcium. Cela dit, au terme d'un traitement de 6 à 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, en 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 épreuves 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 de périndopril chez des patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, chez ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents reconnus comme néphrotoxiques ou myélosuppressifs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide) ou chez ceux qui combinent ces facteurs de complication, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale préexistante (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, 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 à 59 mL/min/1,73 m²). 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'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium, de médicaments associés à des élévations du potassium sérique ou d'autres inhibiteurs du SRAA est jugée appropriée, il est recommandé de surveiller régulièrement le potassium sérique et l'urée.

Surveillance du sodium

Il faut vérifier le 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 graves. La réduction du 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 SURDOSAGE](#)).

Contrôles antidopage

Il faut aviser les athlètes que ce produit contient de l'indapamide, lequel peut entraîner une réaction positive lors de contrôles antidopage.

Considérations périopératoires

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

L'emploi de Périndopril/Indapamide doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le périndopril erbumine contenu dans Périndopril/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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (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](#)).

L'emploi de Périndopril/Indapamide (toutes les teneurs) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($\text{DFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($\text{DFG} = 30 \text{ à } 59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), Périndopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et la dose initiale de comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) et de Périndopril (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) 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'artéiole afférente du glomérule, et que la pression hydrostatique transglomérulaire est dès lors maintenue par la contraction de l'artéiole efférente provoquée par l'angiotensine II. La prise d'un inhibiteur de l'ECA entraîne la dilatation de l'artéiole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire, d'où le risque d'insuffisance rénale. Elle peut aussi précipiter l'occlusion thrombotique d'une artère rénale déjà sténosée.

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 périndopril, du diurétique ou de ces deux médicaments, et même, dans certains cas, d'abandonner l'un ou l'autre ou encore les deux médicaments. On doit toujours évaluer la fonction rénale chez les patients hypertendus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si le traitement par un inhibiteur de l'ECA entraîne une détérioration de la fonction rénale, il est probable qu'un autre inhibiteur de l'ECA précipite celle-ci. Dans de telles circonstances, il serait préférable d'opter pour une autre classe d'antihypertenseurs chez ces patients. Les patients présentant une 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

périndoprilate, forme active du périndopril, 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 pointes, qui peuvent avoir une issue fatale.

L'hypokaliémie peut causer des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés, principalement en contexte d'hypokaliémie prononcée.

L'hypokaliémie en contexte de concentrations sériques de magnésium faibles peut être réfractaire au traitement, à moins que l'hypomagnésémie ne soit corrigée.

Les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent Perindopril/Indapamide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Il faut interrompre l'administration de 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 plasmatiques 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 périndopril-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 périndopril/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, particulièrement la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'usage concomitant de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, 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, cyclosporine, tacrolimus, triméthoprim et y compris en association à dose fixe avec la sulfaméthoxazole et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), qui doivent être utilisés avec prudence, voire ne pas être utilisés, avec l'association périndopril-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](#)).

Équilibre magnésien

Hypomagnésiémie

Les thiazides et les diurétiques apparentés, dont l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui pourrait entraîner une hypomagnésiémie (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.

Appareil respiratoire

Toux

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

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

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

Sensibilité/résistance

Comme Perindopril/Indapamide contient du lactose, il ne doit pas être administré aux patients atteints d'une maladie héréditaire comme l'intolérance au galactose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit 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 (p. ex. éruptions lichénoïdes, psoriasis, éruptions s'apparentant au pemphigus, rosacée, syndrome de Stevens-Johnson) sont survenues.

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

Des réactions dermatologiques indésirables graves, dont certaines se sont accompagnées de manifestations générales, 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 Cas particuliers

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 de 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 les deuxième et troisième trimestres 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 du fœtus, associé à des contractures des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique.

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

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Pour corriger une hypotension et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une 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 périndoprilate, forme active du périndopril, peut être éliminé par hémodialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale](#)).

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril 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.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Bien que le profil d'innocuité de l'association périndopril erbumine / indapamide et son effet sur la tension artérielle aient été comparables chez les patients de plus de 65 ans et les patients 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 de l'insuline, il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA.

7.1.6 Patients souffrant d'insuffisance hépatique

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

On a également signalé une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique avec le périndopril (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si un patient recevant Périndopril/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 Périndopril/Indapamide doit être envisagé.

Périndopril/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 de Périndopril/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](#)) qui peuvent progresser en coma hépatique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais contrôlés, la fréquence globale des effets indésirables signalés avec 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide et le placebo était comparable. La fréquence globale des effets indésirables signalés avec 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide s'est révélée semblable à celle qu'on a observée avec 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide. 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 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide : toux (3,7 %), maux de tête (1,8 %), asthénie (1,3 %), étourdissements (0,9 %) et nausées/vomissements (0,8 %).
- Patients traités par 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide : toux (3,0 %), maux de tête (2,1 %), asthénie (1,6 %), nausées/vomissements (1,5 %) et étourdissements (1,2 %).
- Patients traités par 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide 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 potentiels signalés avec les 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'un inhibiteur de l'ECA.

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

L'innocuité de 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide 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 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide 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 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide 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 6,5 mois.

2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide

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

Les effets indésirables signalés chez $\geq 1,0$ % des patients hypertendus recevant 1 comprimé de 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide ou de 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 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 périndopril et de l'indapamide dans le traitement de l'hypertension.

Tableau 2 – Effets indésirables d'origine médicamenteuse rapportés chez ≥ 1 % des patients (%)

Effet indésirable	2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide	4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide	Placebo
-------------------	--	---	---------

	(n = 789) %	(n = 1029) %	(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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide était comparable chez les patients de plus de 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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et une analyse de sous-population ayant porté sur 618 patients âgés qui avaient reçu l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide 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 l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide était comparable chez les patients de plus de 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 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide 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 ayant reçu l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide dans le cadre d'une étude d'une durée de 1 an.

8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide

Les effets indésirables signalés chez $\geq 1,0$ % des patients hypertendus recevant l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide correspondaient à ceux qui ont été observés avec l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide ainsi qu'avec le périndopril 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 1.

Le profil d'innocuité de l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide était comparable chez les patients de plus de 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 l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide dans le cadre de l'étude de courte durée et des deux études de longue durée.

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

Les effets indésirables signalés chez < 1,0 % des patients traités par 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide, 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide et 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide 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, gastroduodénite, gastro-entérite 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 péniers, polyurie, hyperplasie de la prostate, fréquence des mictions, 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, 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 des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats d'essais cliniques

Électrolytes sériques

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

Lors d'études d'une durée de 12 semaines, des hypokaliémies ont été observées (concentrations de potassium < 3,4 mmol/L) ont été observées chez 1,8 % et 3,9 % des patients traités respectivement par l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, à raison de 1 comprimé par jour (p/r à 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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et de l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 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 (p/r à 0,03 mmol/L des patients sous placebo).

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

Au cours de l'étude de 8 semaines, la réduction moyenne du taux de potassium a été de 0,19 mmol/L avec l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide (comparativement à 0,22 mmol/L avec l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide).

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 l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide lors des deux 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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et de l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, respectivement (p/r à 0,7 % des patients 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 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide, 1 fois par jour, et chez 2,3 % et 0,3 %, respectivement, des patients ayant reçu 1 comprimé de 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 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 chez les patients ayant reçu 1 comprimé de l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide, et de 0,5 mmol/L et de 2,1 µmol/L chez les patients ayant reçu 1 comprimé de l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide (p/r à 0,1 mmol/L et 0,9 µmol/L chez les patients 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 l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide étaient plus marquées que celles qui ont été relevées avec l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide.

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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide et de l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg

d'indapamide (p/r à 0,1 % chez les 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.

Tout comme l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide a entraîné une élévation du taux d'acide urique.

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 chez les patients sous indapamide.

Système sanguin

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 l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide ou l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 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 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide, 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 rarement rapportées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie aplastique, 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 et les torsades de pointes (potentiellement mortelles), angine de poitrine, infarctus du myocarde, palpitations

Troubles otiques et labyrinthiques : Acouphènes

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

Troubles oculaires : Cataracte, myopie aiguë, déficience visuelle, vue brouillée, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroidien

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 métaboliques et nutritionnels : Coma hyperosmolaire, alcalose métabolique, déshydratation, hypokaliémie, hyperkaliémie (habituellement passagère), hypercalcémie, hyponatrémie accompagnée d'hypovolémie responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique, hypochlorémie, hypomagnésémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : 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 de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Impuissance, dysfonction érectile

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

Troubles de la peau et des tissus 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, œdème de Quincke, aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant, pemphigoïde, pemphigus, aggravation du psoriasis

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation combinée de périndopril et d'indapamide dans les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), dans Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) ou dans Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'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 s'il existe des interactions entre ce médicament et le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents influant sur l'activité sympathique	EC C	Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertenseur du périndopril.	On peut employer les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex. ganglioplégiques ou anti-adrénergiques), mais avec prudence. Les bêtabloquants intensifient l'effet antihypertensif de l'association périndopril-indapamide.
Agents causant la libération de rénine	EC C	L'effet antihypertenseur du périndopril est intensifié par les antihypertenseurs qui causent la libération de rénine (p. ex. diurétiques).	

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Étant donné que le périndopril diminue la production d'aldostérone, une élévation de la kaliémie 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, triméthoprim, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) que dans les cas documentés d'hypokaliémie, et ce, en faisant preuve de prudence et en surveillant à intervalles réguliers le taux de potassium sérique, étant donné que ces agents peuvent entraîner une hausse importante du potassium sérique. Les substituts contenant des sels de potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre potassique).
Alcool, barbituriques et narcotiques		Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir en présence d'indapamide.	.
Allopurinol		Un traitement concomitant par l'indapamide peut accroître la fréquence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Utiliser avec précaution lorsque les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) sont administrés conjointement avec de l'allopurinol.
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de tels agents peut intensifier l'effet hypotensif du périndopril, alors que l'emploi concomitant de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou vasodilatateurs, peut abaisser davantage la tension artérielle.	
Antidiabétiques		Selon les études épidémiologiques, l'administration concomitante	Ce phénomène serait plus susceptible de se produire au cours des premières semaines du traitement d'association et

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines et hypoglycémisants oraux) peut intensifier l'effet hypoglycémiant et accroître le risque d'hypoglycémie.	chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un diurétique		Les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec des diurétiques, et particulièrement ceux qui ont entrepris le traitement diurétique récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, peuvent subir une chute de la tension artérielle excessive lors de l'instauration du traitement.	On peut réduire au minimum le risque d'effets hypotensifs après la première dose de l'association périndopril-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 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 tension 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 du périndopril; toutefois, un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du périndopril/périndoprilate n'est pas exclu. Les perturbations électrolytiques causées par les thiazides, comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, peuvent augmenter le risque d'intoxication par la digoxine, ce qui peut mener à des arythmies mortelles.	L'administration concomitante de digoxine et d'un diurétique de type thiazidique, comme l'indapamide, commande la prudence. En effet, étant donné qu'une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie provoquées par les thiazides peuvent survenir pendant le traitement par l'association périndopril erbumine/indapamide à 2 mg/0,625 mg, 4 mg/1,25 mg ou 8 mg/2,5 mg, et que cet effet est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie associée à la digoxine, on recommande de suivre étroitement les taux plasmatiques de potassium et de magnésium et d'effectuer une surveillance par ECG. Ajuster la dose de digoxine ou du thiazide au besoin.
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Augmentation du risque d'œdème de Quincke chez les patients traités en concomitance par un inhibiteur de l'ECA	Utilisez avec précaution lors de l'instauration du traitement par les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).
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, étant donné que l'emploi d'un tel traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) .
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (œdème de Quincke).	Utiliser avec précaution lorsque les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) sont administrés conjointement avec de l'estramustine.
Traitements par circulation extracorporelle		Les traitements par circulation extracorporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (p. ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	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.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Gentamicine		Les données provenant des études menées chez l'animal suggèrent une interaction possible entre le périndopril et la gentamicine, interaction qui n'a toutefois pas fait l'objet d'études chez l'humain.	La prudence s'impose lors de l'administration conjointe de ces deux médicaments.
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 par le lithium chez des patients recevant du lithium en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA. L'ajout d'un diurétique peut accroître le risque d'intoxication.	Il faut administrer l'association périndopril-indapamide avec prudence, et il est recommandé de mesurer fréquemment les concentrations sériques de lithium.
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'œdème de Quincke.	Faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Périndopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour		L'administration d'AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS ont également un effet additif sur l'augmentation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les personnes âgées ou déshydratées.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		rénale.	
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer de l'œdème de Quincke. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke cervico-facial).
Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et anesthésiques		L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	Utilisez avec précaution lorsque les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) sont administrés 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 périndopril) de façon concomitante.	Utiliser avec précaution lorsque les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) sont administrés conjointement avec de l'or.
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 hypo-osmolarité, de nausées et d'une perte de conscience progressive.	
- Antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe Ic	C	La survenue de torsades de pointes attribuables à une hypokaliémie excessive a été signalée.	On ne doit pas administrer l'association périndopril-indapamide avec des médicaments induisant des torsades de pointes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
(p. ex. flécaïnide) -Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) - Certaines phénothiazines antipsychotiques (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) - Agents antimicrobiens : fluoroquinolones (p. ex. moxifloxacine, ciprofloxacine), macrolides (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. fluconazole) - Antiparasitaires (p. ex. chloroquine, pentamidine) - Antihistaminiques - Antiémétiques (p. ex. odansétron, dompéridone) - Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (p. ex. vandétanib, oxaliplatine, anagrélide) - Anesthésiques (p. ex. propofol, sévoflurane) - Autres substances telles que bépripil, méthadone, papavérine.			
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.	Utilisez avec précaution lorsque les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) ou Périndopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) sont administrés conjointement avec des sympathomimétiques.
Myorelaxants, y compris le baclofène		Potentialisation de l'effet antihypertenseur	Hydrater le patient, surveiller la tension 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 action générale ou procainamide		L'administration concomitante de ces agents avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner un risque accru de leucopénie.	Surveiller périodiquement le nombre de globules blancs et demander aux patients de signaler tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie et Surveillance et épreuves 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 périndopril peut inhiber la formation d'angiotensine II qui autrement, 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 périopératoires).
Médicaments abaissant le taux de potassium : amphotéricine B (voie i.v.), glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, 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.
Hypoglycémifiants, y compris la metformine		Augmentation du risque d'acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale	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.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

[Nom propre/Dénomination commune]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		fonctionnelle associée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse.	
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'agents de contraste iodé.	Il faut procéder à une réhydratation avant d'administrer le produit iodé.
Calcium (sels)		Il existe un risque d'hypercalcémie attribuable à l'élimination réduite du calcium dans les urines.	
Cyclosporine, tacrolimus		Il existe un 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'utilisation concomitante de périndopril et de l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'œdème de Quincke (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Il faut attendre au moins 36 heures après la dernière dose de périndopril avant d'amorcer un traitement par l'association sacubitril/valsartan. En cas d'interruption du traitement par le sacubitril/valsartan, il faut attendre au moins 36 heures après la dernière dose avant d'amorcer un traitement par le périndopril (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

9.5 Interactions médicament-aliments

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni la vitesse ni le taux d'absorption du périndopril, mais freine le taux de biotransformation du périndopril en périndoprilate, ce qui en réduit la biodisponibilité de 35 %. Il est donc recommandé de prendre les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg), Périndopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) ou Périndopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) avant un repas.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Mode d'action

Perindopril/Indapamide (périndopril erbumine / indapamide) est une association de périndopril erbumine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et d'indapamide, un diurétique chlorosulphamoylé.

Dans les comprimés de périndopril erbumine et d'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 Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide), 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 Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide), la composante inhibitrice (ECA) et la composante diurétique correspondent toutes deux aux doses maximales recommandées en monothérapie.

Perindopril/Indapamide réunit les propriétés pharmacologiques de chacun des composants pris isolément de même que celles qui découlent de l'action synergique additive de l'union des deux.

Perindopril/Indapamide exerce un effet antihypertensif dépendant de la dose sur la tension 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 tension 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 périndopril et d'indapamide a donné lieu à des effets antihypertensifs synergiques comparativement à l'emploi de chacun d'eux en monothérapie.

Périndopril erbumine

Le périndopril est un inhibiteur de l'ECA sans groupement mercapto utilisé dans le traitement de l'hypertension.

Après administration orale, le périndopril est rapidement hydrolysé en périndoprilate, son principal métabolite actif.

L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une 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 périndopril peut entraver la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. On ignore si cet effet contribue à l'action thérapeutique du périndopril.

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

Lors d'études menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, la baisse de la TA s'est accompagnée d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration conjointe de périndopril et d'un diurétique de type thiazidique donne lieu à des effets antihypertensifs additifs.

Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulino-dépendants ont révélé que l'emploi prolongé du périndopril n'a eu aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines.

10.3 Pharmacocinétique

L'administration conjointe de périndopril et d'indapamide chez des sujets sains et des patients hypertendus n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de ces deux agents, comparativement à leur administration séparée. La biodisponibilité du périndopril et de l'indapamide après l'administration d'un comprimé à doses fixes de 4 mg/1,25 mg ou après l'administration concomitante d'un comprimé de 4 mg de périndopril erbumine et d'un comprimé de 1,25 mg d'indapamide étaient comparables à jeun.

Après administration répétée à des patients âgés (69 à 97 ans) et à des patients atteints à divers degrés d'insuffisance rénale, l'aire sous la courbe (ASC) de l'indapamide et du périndoprilate 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 à 2). Le ratio entre les ASC de l'indapamide et du périndoprilate n'a pas été significativement affecté par l'âge ni par la présence d'une clairance de la créatinine > 30 mL/min.

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Métabolisme

Après administration orale, le périndopril est fortement métabolisé, puisque seulement 4 à 12 % de la dose se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine. Six métabolites ont été

identifiés : le périndoprilate, la forme active, et cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables. Il s'agit de glucuronide de périndopril et de périndoprilate, d'un lactame de périndopril ainsi que de deux lactames de périndoprilate.

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

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

Excrétion

Le périndoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins.

La clairance générale du périndopril (367 mL/min) est attribuable à 39 % à la formation de périndoprilate, et à 61 % à l'excrétion rénale ou à d'autres voies de biotransformation. La demi-vie plasmatique terminale du périndopril est très courte (1,2 h), ce qui fait que l'administration d'une dose orale par jour n'entraîne pas d'accumulation. La demi-vie plasmatique terminale du périndoprilate non lié est d'environ 17 heures, ce qui fait que l'état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Absorption

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

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. L'indapamide se distribue 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 cas particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de l'association périndopril 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 périndoprilate étaient significativement plus élevées chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité accrue et d'une clairance rénale réduite chez ces personnes âgées.

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

- **Sexe** : L'efficacité de l'association périndopril 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 périndoprilate 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 de Périndopril/Indapamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale** : Chez les insuffisants rénaux, l'ASC du périndoprilate 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 m², l'ASC augmente de façon plus prononcée. L'emploi de comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) et de Périndopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide, 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'emploi de Perindopril/Indapamide (8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide) est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG = 30 à 59 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le traitement par les comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide (2 mg / 0,625 mg) et par Perindopril/Indapamide (4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide) 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 $\geq$ 60 mL/min/1,73 m², 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 périndopril et son métabolite actif, le périndoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients ayant fait l'objet d'études, la clairance par hémodialyse du périndopril variait de 41,7 à 76,7 mL/min (moyenne de 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du périndoprilate variait de 37,4 à 91,0 mL/min (moyenne de 67,2 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit n'est soumis à aucune directive particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

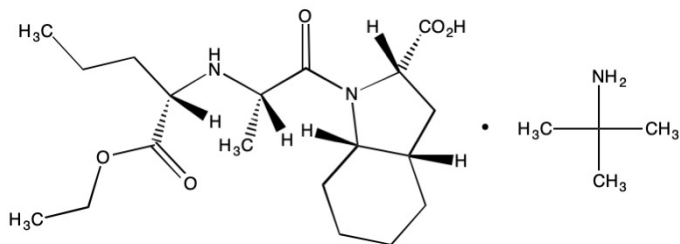
Dénomination commune : Périndopril erbumine

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

Formule moléculaire et : $C_{23}H_{43}N_3O_5$ et

Masse moléculaire : 441,6 g/mol

Formule de structure :



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

Substance médicamenteuse

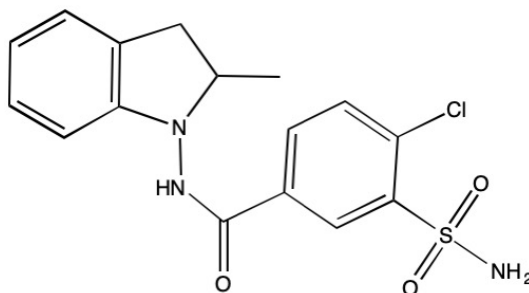
Dénomination commune : Indapamide

Dénomination systématique : 4-Chloro-*N*-[2'(*R,S*)-méthyl-1'-indoliny]-3-sulfamoylbenzamide

Formule moléculaire et : C₁₆H₁₆ClN₃O₃S et

Masse moléculaire : 365,8 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'indapamide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. L'indapamide est pratiquement insoluble dans l'eau; soluble dans l'alcool, le méthanol, l'acétonitrile, l'acide acétique glacial et l'acétate d'éthyle; et très soluble dans l'éther et le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide

L'efficacité de l'association 2 mg de périndopril erbumine / 0,625 mg d'indapamide dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans trois études déterminantes de courte durée (3 mois) menées à double insu p/r au placebo (CL3-05590-018 et CL3-05590-007/3 mois) ou agent de comparaison actif (aténolol) (CL3-05590-009).

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques déterminants sur l'hypertension légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité contrôlées par placebo					
CL3-05590-018	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, à six groupes, précédé d'une période préliminaire à simple insu avec placebo de 4 semaines	Pér. 2 mg/ind. 0,625 mg Placebo Pér. 2 mg Ind. 0,625 mg Pér. 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 à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, précédé d'une période préliminaire à simple insu avec placebo de 4 semaines	<u>Semaines 0-4 :</u> Placebo ou pér. 2 mg/ind. 0,625 mg (1 comprimé) <u>Semaines 4-12 :</u> Placebo ou Pér. 2 mg/ind. 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Étude sur l'efficacité contrôlée par un médicament de référence					
CL3-05590-009	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, en mode parallèle et à 2 groupes, précédé d'une période	Pér. 2 mg/ind. 0,625 mg Aténolol 50 mg Voie orale 12 semaines	446	55,8 (24-75)	47,5/52,5

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité contrôlées par placebo					
	préliminaire à simple insu p/r au placebo de 4 semaines				

Pér. : périndopril; ind. : indapamide

4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide

L'efficacité de l'association 4 mg de périndopril erbumine / 1,25 mg d'indapamide dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans quatre études déterminantes de courte durée à double insu menées p/r au 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 données démographiques des études cliniques déterminantes sur l'hypertension légère à modérée

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité contrôlées par placebo					
CL3-05590-007/3 mois	Essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, à deux groupes, précédé d'une période préliminaire à simple insu p/r au placebo de 4 semaines	Semaines 0-4 : Placebo ou pér. 2 mg-ind. 0,625 mg (1 comprimé) Semaines 4-12 : Placebo ou pér. 2 mg-ind. 0,625 mg (2 comprimés) Voie orale 12 semaines	383	72,4 (64-85)	40,7/59,3
Études sur l'efficacité contrôlées par des agents de comparaison actifs					
CL3-05590-003	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé, en mode parallèle, à 3 groupes, précédé d'une période préliminaire à simple insu p/r au placebo de 4 semaines	Pér. 4 mg-ind. 1,25 mg Pér. 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 à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé, à 3 groupes, précédé d'une période	Pér. 4 mg-ind. 1,25 mg Cap. 50 mg-HCT 25 mg Éna. 20 mg-HCT 12,5 mg Voie orale 8 semaines	527	54,5 (21-75)	53,5/46,5

	préliminaire à simple insu p/r au placebo de 4 semaines				
CL3-05590-008	Essai multicentrique à double insu et à répartition aléatoire contrôlé, en mode parallèle, à 3 groupes, précédé d'une période préliminaire à simple insu p/r au placebo de 3 semaines (sem. -7 à sem. -4) et d'un traitement à simple insu par le périndopril (4 mg) de 4 semaines (sem. -4 à sem. 0)	Pér. 4 mg-ind. 1,25 mg Pér. 4 mg Pér. 8 mg Voie orale 4 semaines	515	54,3 (19-77)	52,4/47,6

Pér. : périndopril; ind. : indapamide; cap. : captopril; éna. : énalapril; HCT : hydrochlorothiazide; sem. : semaine.

8 mg de périndopril erbumine/ 2,5 mg d'indapamide

L'efficacité de l'association 8 mg de périndopril erbumine / 2,5 mg d'indapamide dans le traitement de l'hypertension légère à modérée a été établie dans 2 études déterminantes de longue durée, menées à double insu avec un agent de comparaison actif (CL3-05590-011 et CL3-05590-005).

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des essais cliniques déterminants portant sur l'hypertension légère à modérée

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

Étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartition aléatoire)	Âge moyen (plage)	Sexe (%) H/F
	répartition aléatoire, à 2 groupes parallèles, contrôlé par l'énalapril, mené chez des patients atteints d'hypertension et d'HVG	systématique) Pér. 8/ind. 2,5 (réglage posologique non systématique) Voie orale 52 semaines	Dose maximale Pér. 8/ind. 2,5 : N = 65	Dose maximale Pér. 8/ind. 2,5 : 53,5 (37-70)	Dose maximale Pér. 8/ind. 2,5 : 55,4/44,6

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

2 mg de périndopril erbumine/ 0,625 mg d'indapamide

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 7 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés des études cliniques déterminantes sur l'hypertension légère à modérée

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

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

* TAS en décubitus < 14 mmHg et TAD en décubitus < 90 mmHg et/ou baisse ≥ 20 mmHg de la TAS en décubitus et/ou ≥ 10 mmHg de la TAD en décubitus.

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

Tableau 8 - Résultats relatifs à l'efficacité tirés des études cliniques déterminantes sur l'hypertension légère à modérée

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

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

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

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

4 mg de périndopril erbumine/ 1,25 mg d'indapamide

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité des études déterminantes contrôlées par placebo sur l'hypertension essentielle légère à modérée

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

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

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

Tableau 10 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés des études cliniques contrôlées déterminantes portant sur l'hypertension légère à modérée

Paramètres d'évaluation	Valeur associée au périndopril et à l'indapamide	Valeur associée à l'agent de comparaison actif	Valeur de <i>p</i> pér.-ind. vs :
-------------------------	--	---	-----------------------------------

Paramètres d'évaluation	Valeur associée au périndopril et à l'indapamide	Valeur associée à l'agent de comparaison actif		Valeur de p pér.-ind. vs :	
CL3-05590-003					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Pér. 4 /Ind 1,25	Pér. 4	Ind. 1,25	Pér. 4	Ind. 1,25
TAD 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
TAD 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
TAS en décubitus	-19,8 ± 14,7 (n = 542)	-14,1 ± 14,4 (n = 551)	-15,8 ± 14,4 (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	74,5 % (n = 542)	65,2 % (n = 551)	64,8 % (n = 540)	< 0,001	< 0,001
Écart entre l'association pér. 4 mg-ind. 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 12 semaines de traitement					
TAD en décubitus (tous les sujets)	Pér. 4 -2,2 mmHg	Ind. 1,25 -2,0 mmHg	Pér. 4 < 0,001	Ind. 1,25 < 0,001	
TAD en décubitus (sujets âgés > 65 ans)	-4,0 mmHg	-2,7 mmHg	< 0,001	0,020	
TAS en décubitus	-5,6 mmHg	-4,0 mmHg	< 0,001	< 0,001	
CL3-05590-004					
Variation par rapport au départ (au moment du creux plasmatique)	Pér. 4/ind. 1,25 (n = 175)	Cap./HCT (n = 175)	Éna./HCT (n = 177)	Cap./HCT	Éna./HCT
TAD en décubitus	-13,1 ± 7,8	-13,4 ± 8,0	-14,2 ± 9,4	< 0,001**	0,001**
TAS en décubitus	-18,7 ± 12,5	-19,4 ± 13,3	-21,1 ± 15,4	< 0,001**	< 0,001**
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	73,0 %	75,0 %	80,0 %	-	-
Écart entre l'association pér. 4 mg-ind. 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 8 semaines de traitement					
TAD en décubitus	Cap./HCT 0,3 mmHg	Éna./HCT 1,1 mmHg	Cap./HCT < 0,001**	Éna./HCT 0,001**	
TAS en décubitus	0,7 mmHg	2,4 mmHg	< 0,001**	< 0,001**	
CL3-05590-008					
Variation par rapport au départ	Pér. 4/ind. 1,25 (n = 173)	Pér. 4 (n = 172)	Pér. 8 (n = 170)	Pér. 4	Pér. 8
TAD en décubitus	-8,5 ± 8,2	-6,4 ± 7,5	-7,4 ± 7,8	0,008 ⁺	< 0,001 ⁺⁺
TAS en décubitus	-10,1 ± 12,0	-7,8 ± 11,0	-9,8 ± 12,3	0,035	< 0,001
Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement*	62,4 %	55,2 %	60,6 %	0,106 ⁺⁺⁺	-
Écart entre l'association pér. 4 mg-ind. 1,25 mg et les agents de comparaison actifs après 4 semaines de traitement					
TAD en décubitus	Pér. 4 -2,1 mmHg	Pér. 8 -1,1 mmHg	Pér. 4 0,008 ⁺	Pér. 8 < 0,001 ⁺⁺	
TAS en décubitus	-2,2 mmHg	-0,3 mmHg	0,035	< 0,001	

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

TAS : tension artérielle systolique; * Δ TAD en décubitus ≥ 10 mmHg et/ou TAD en décubitus ≤ 90 mmHg.

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

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

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

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

8 mg de périndopril erbumine/ 2,5 mg d'indapamide

Résultats relatifs à l'efficacité

Tableau 11 – Résultats relatifs à l'efficacité tirés d'études cliniques déterminantes portant sur l'hypertension légère à modérée

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

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques des ingrédients actifs de deux types de comprimés de périndopril/indapamide à 8 mg/2,5 mg — Perindopril/Indapamide (Sanis Health Inc.) et ^{Pr}Coversyl® PLUS HD (Servier Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité comparative croisée comprenant deux traitements administrés en deux périodes, au cours de laquelle 23 sujets (22 hommes et 1 femme) à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 1 × 8,5 mg/2,5 mg.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Périndopril 1 × 8 mg/2,5 mg de périndopril erbumine / indapamide D’après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l’essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC ₉₀ %)
ASC _T (ng•h/mL)	70,1 73,4 (29,8)	70,7 73,3 (26,7)	99,1	94,9 - 103,4
ASC _i (ng•h/mL)	71,4 74,7 (29,3)	72,0 74,5 (26,2)	99,2	95,1 - 103,4
C _{max} (ng/mL)	60,0 63,5 (31,1)	65,7 68,0 (26)	91,3	82,3 - 101,4
t _{max} ³ (h)	0,7 (0,5- 1,5)	0,7 (0,5- 1,3)		
t _½ ⁴ (h)	0,8 (21,7)	0,7 (17,7)		

¹ Comprimés Perindopril/Indapamide (périndopril erbumine/indapamide) à 8 mg/2,5 mg (Sanis Health Inc.).

² Comprimés COVERSYL® PLUS HD (périndopril erbumine/indapamide) à 8 mg/2,5 mg (Servier Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Indapamide 1 × 8 mg/2,5 mg de périndopril erbumine / indapamide D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC ₉₀ %)
ASC _T (ng•h/mL)	2002,5 2020,8 (13,9)	1987,0 2003,2 (12,3)	100,8	98,4 - 103,2
ASC _I (ng•h/mL)	2088,0 2110,6 (15,1)	2065,0 2084,7 (13,4)	101,1	98,5 - 103,8
C _{max} (ng/mL)	117,7 119,3 (16,4)	115,8 116,9 (12,7)	101,6	95,0 - 108,8
t _{max} ³ (h)	1,3 (0,7- 4,0)	1,3 (0,8- 4,0)		
t _½ ⁴ (h)	15,2 (18,0)	15,0 (16,0)		

¹ Comprimés Périndopril/Indapamide (périndopril erbumine/indapamide) à 8 mg/2,5 mg (Sanis Health Inc.).

² Comprimés COVERSYL® PLUS HD (périndopril erbumine/indapamide) à 8 mg/2,5 mg (Servier Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Périndopril erbumine

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou intraveineuse (i.v.) ont été menées chez la souris et le rat. La toxicité aiguë a été faible : la DL₅₀ orale était > 2500 mg/kg chez la souris et > 3000 mg/kg chez le rat. La DL₅₀ i.v. était de 323 mg/kg et de 423 mg/kg chez les rats mâles et femelles, alors qu'elle était de 704 mg/kg et de 679 mg/kg chez les souris mâles et femelles, respectivement.

Aucun cas de mortalité n'a été 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 périndopril a été établie chez le rat, le chien et le singe sur des périodes de 3 à 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 périndopril. Aux doses élevées, le périndopril a induit des lésions de type néphrose osmotique et des dilatations tubulaires. La réversibilité des lésions rénales a été démontrée.

Études de carcinogénicité

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

Études de génotoxicité

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Études de fertilité

Deux études ont porté sur l'administration de doses orales de 1 à 10 mg/kg/jour à des rats Wistar. Dans les deux 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 rats 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 périndopril n'a pas été embryotoxique ni tératogène.

Chez le rat traité par voie orale à des doses ≤ 16 mg/kg/jour, le développement intra-utérin des fœtus n'a pas été modifié, mais on a observé une plus forte fréquence 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 périndopril. 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 périndopril chez les mères et leur progéniture.

Indapamide

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie orale ou i.v. ont été menées chez la souris, le rat et le cobaye. Par voie orale, la toxicité a été très faible ($DL_{50} > 3000$ 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 méthildopa 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 par 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, deux 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 des doses de 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 ayant reçu la dose élevée, il y a eu une diminution de la consommation de nourriture, des modifications de l'ECG (altération de la repolarisation ventriculaire) liées à une 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 trois chiens sur quatre.

Études de carcinogénicité

De l'indapamide (doses de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour) a été ajouté à la ration alimentaire de rats et de souris Charles River CDI pendant respectivement 104 et 91 semaines. Ces deux 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 relative à la reproduction et au développement

Étude de fertilité

Des tests ont été effectués sur trois 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 F2) a été affecté : 35 % à faible dose et 47 % à dose élevée, comparativement à 16 % chez les animaux témoins (la lactation insuffisante des mères pourrait en être la cause). Aucun effet indésirable sur les ratons de la génération F₃ n'a été observé.

Études de tératogénicité

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

Chez le lapin domestique recevant des doses de 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 des doses de 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 la dose élevée ont perdu leur portée. Chez les autres animaux, le taux d'avortement et la taille des portées sont demeurés inchangés.

Périndopril/Indapamide

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

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	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 d'une femelle (1/6) ont été rapportés. Après administration intraveineuse, la plupart des rats présentaient une diminution de l'activité motrice spontanée, des yeux à demi fermés, une position en chien de fusil, une tachypnée, une posture ventrale et une horripilation; des signes

de toxicité gastrique ont été constatés à l'autopsie chez deux mâles, et un 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 périndopril : augmentation de la consommation d'eau, baisse de la tension 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 périndopril. Dose sans effet nocif observé (DSENO) proposée : 0,88 mg/kg/jour.
Rat	26 sem. + période de récupération 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 touchaient les reins et concordaient avec l'activité pharmacologique des composés. À la dose élevée, on a observé une augmentation non réversible de l'excrétion de calcium, de chlorure, d'urée et de créatinine à partir de la 13 ^e semaine, signe d'une insuffisance rénale. Aux doses élevée (chez les deux sexes) et intermédiaire (chez les mâles), il y a eu augmentation du poids des reins, irréversible à la dose élevée. Résultats histologiques : hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et des artéioles afférentes assortie de lésions tubulaires évocatrices d'une néphrose osmotique aux doses élevée (chez les deux 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	Les animaux ont été sacrifiés pour des raisons éthiques après 24 jours de traitement à la dose élevée (malgré une réduction de 50 % de la dose

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
				21,0/10,5	au 17 ^e 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 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 récupération 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 la 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 récupération 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 la dose élevée). On n'a rapporté aucune lésion gastro-intestinale ni histologique. DSENO proposée : 3,93 mg/kg/jour.

Études de carcinogénicité

Le potentiel carcinogène du périndopril 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.

Études de mutagénicité

Comme le périndopril 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 relative à la reproduction et au développement

Études de tératogénicité

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux	Voie	Dose	Résultats
--------	-------	----------------------------	------	------	-----------

		par groupe		(mg/kg/jour)	
Rat	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	25	Orale	0 1,31 5,25 21,0	Aucun effet tératogène n'a été observé; une DSENO de 21 mg/kg/jour peut donc être proposée pour cette étude. Comme dans les études portant sur l'emploi de l'indapamide et du périndopril en monothérapie, le gain pondéral et la consommation de nourriture ont diminué en fonction de la dose, alors que la consommation d'eau a augmenté. Ces effets observés chez les rates gravides n'ont pas affecté les paramètres liés à l'implantation et au développement embryonnaire, mais ont entraîné une diminution du poids moyen des fœtus et un retard de l'ostéof ormation (à la faible dose et aux doses supérieures).
Lapin	Du 6 ^e au 18 ^e 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 embryofœtale et du potentiel tératogène.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Périndopril erbumine

Études *in vitro*

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

Études *in vivo*

On a évalué *in vivo* l'inhibition de l'ECA dans le plasma par suite de l'administration orale de périndopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux (i.v.) d'angiotensine I.

Administré par voie orale à des chiens conscients, le périndopril a produit une réduction dépendante de la dose (34 % à 0,1 mg/kg; 60 % à 0,3 mg/kg et 92 % à 1 mg/kg) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (150 ng/kg par voie i.v.), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (100 ng/kg par voie i.v.). Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale (90 %) de l'ECA plasmatique a été obtenue avec le périndopril (1, 4 ou 8 mg/kg 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 périndopril a été plus puissant que l'énalapril (1 mg/kg) tant sur le plan de l'intensité (91 % d'inhibition comparativement à 64 %, 4 heures après l'administration) que de la durée d'action (68 % d'inhibition comparativement à 12 %, 12 heures après l'administration).

Chez l'humain, des doses uniques de périndopril (4 à 8 mg/jour) ont produit une inhibition de 80 % de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec une inhibition de 40 à 60 % persistant 24 heures après l'administration de la dose.

L'administration de doses multiples de périndopril à des humains pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) a confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et a révélé que le médicament provoque des diminutions correspondantes de l'angiotensine II, avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique.

Indapamide

Action antihypertensive

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

Chez des animaux hypertendus, des doses orales uniques de 1 à 10 mg/kg d'indapamide ont donné lieu à une activité antihypertensive qui s'est manifestée de la façon suivante : chez le rat rendu hypertendu par l'administration d'une solution saline d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) combinée à une néphrectomie unilatérale, une dose unique de 10 mg/kg d'indapamide a entraîné une chute maximale de la tension artérielle systolique (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 pendant plus de 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 TAS a été plus importante avec

l'indapamide (33 mmHg) qu'avec le trichlorméthiazide (23 mmHg). Une semaine après le traitement par l'indapamide, la TA n'était que partiellement revenue à sa valeur initiale.

Chez le chien atteint d'hypertension rénale, l'administration de 5 mg/kg d'indapamide par voie orale a provoqué une baisse maximale (37 mmHg) de la TAS 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'hyperactivité 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 TA. 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 à 0,3 mg/kg tandis que le débit urinaire a augmenté à la dose de 1 mg/kg par voie orale ou i.v., et une augmentation significative de l'excrétion urinaire de potassium a été signalée 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 les tubules rénaux. 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.

Périndopril/Indapamide

Effets antihypertensifs de l'association périndopril-indapamide

Les effets antihypertensifs de l'association de périndopril (76 %) et d'indapamide (24 %) ont fait l'objet d'études chez des rats normotendus (Wistar) et des rats atteints d'hypertension stable ou développant une hypertension stable, c'est-à-dire d'origine génétique (rats SHR) ou

minéralocorticoïde (rats Dahl sensibles au sel [DS]). L'association a été administrée par voie orale à différentes doses (de 0,3-6 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 tension 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 TA (-31 %) alors que les doses correspondantes de périndopril et d'indapamide administrées séparément ont eu un effet minime sinon nul sur la TA.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}COVERSYL® PLUS LD, ^{Pr}COVERSYL® PLUS, ^{Pr}COVERSYL® PLUS HD (Comprimés de 2 mg/0,625 mg, 4 mg/1,25 mg, 8 mg/2,5 mg), Numéro de contrôle : 264225, Servier Canada Inc., 21 octobre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

^{Pr}Perindopril/Indapamide

Comprimés de périndopril erbumine et d'indapamide

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

Mises en garde et précautions importantes

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

À quoi Perindopril/Indapamide sert-il?

Perindopril/Indapamide est utilisé chez les adultes pour traiter l'hypertension (**tension artérielle élevée**) légère ou modérée.

Comment Perindopril/Indapamide agit-il?

Perindopril/Indapamide contient deux médicaments, le périndopril et l'indapamide, qui agissent ensemble pour maîtriser la tension artérielle.

- Le périndopril fait partie d'une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui se termine par « PRIL ». Le périndopril agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter la circulation du sang, ce qui aide à diminuer la tension artérielle.
- L'indapamide fait partie d'une classe de médicaments appelés *diurétiques* (comprimés servant à éliminer l'eau). Il agit sur les reins, afin que ceux-ci éliminent dans l'urine l'eau et le sel dont l'organisme n'a pas besoin. Cet effet aide lui aussi à diminuer la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre Perindopril/Indapamide régulièrement, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de Perindopril/Indapamide?

Ingrédients médicinaux : Périndopril erbumine et indapamide

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Perindopril/Indapamide est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés Perindopril/Indapamide de : 4 mg/1,25 mg et 8 mg/2,5 mg.

Vous ne devez pas prendre Perindopril/Indapamide si vous :

- êtes allergique
 - au périndopril erbumine
 - à l'indapamide ou à tout autre médicament ressemblant à l'indapamide (appelés *sulfamides*)
 - à l'un ou l'autres des ingrédients non médicinaux de Perindopril/Indapamide (voir [Quels sont les ingrédients de Perindopril/Indapamide?](#));
- avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
 - après avoir pris un inhibiteur de l'ECA;
 - en l'absence de cause connue (œdème de Quincke idiopathique);
- avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire (risque accru de réaction allergique se transmettant dans les familles);
- prenez un médicament contre l'insuffisance cardiaque qui contient l'association sacubitril/valsartan. La prise de Perindopril/Indapamide avec l'association sacubitril/valsartan augmente le risque de réaction allergique grave (œdème de Quincke). Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de commencer à prendre Perindopril/Indapamide;
- prenez déjà un médicament qui contient de l'aliskirène pour abaisser la tension artérielle et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale;
- éprouvez de la difficulté à uriner;
- souffrez d'une maladie grave du foie ou d'une affection appelée encéphalopathie hépatique (perte du fonctionnement cérébral due à une maladie du foie);
- présentez un taux de potassium sanguin faible ou élevé;
- souffrez d'une maladie appelée *insuffisance cardiaque décompensée* (aggravation d'une insuffisance cardiaque accompagnée de symptômes tels qu'essoufflement, enflure des jambes);
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir – La prise de Perindopril/Indapamide durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle pour le bébé.
- êtes intolérant(e) au lactose ou présentez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase
 - malabsorption du glucose-galactose
 car le lactose est l'un des ingrédients de Perindopril/Indapamide;
- prenez des médicaments pour traiter un problème de rythme cardiaque;
- êtes sous dialyse ou tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, Perindopril/Indapamide pourrait ne pas vous convenir;
- vous présentez un rétrécissement des vaisseaux sanguins au niveau de l'un ou des deux reins (sténose de l'artère rénale).

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

- avez des antécédents de réaction allergique (œdème de Quincke);
- êtes d'origine africaine;
- avez subi une désensibilisation aux piqûres d'abeille ou de guêpe récemment ou allez en subir une prochainement;
- présentez l'un ou l'autre des problèmes de santé ci-dessous :
 - problèmes vasculaires
 - rétrécissement du vaisseau principal en partance du cœur (sténose aortique);
 - durcissement des artères (athérosclérose);
 - problèmes cardiaques
 - problèmes affectant le muscle cardiaque (myocardiopathie hypertrophique);
 - problèmes affectant le rythme cardiaque;

- insuffisance cardiaque ou tout autre problème cardiaque;
 - tension artérielle basse;
 - diabète ou problème de foie ou de reins;
 - lupus érythémateux disséminé (LED), maladie auto-immune pouvant affecter de nombreuses parties de l'organisme;
 - maladie de peau appelé *sclérodermie* (durcissement ou épaississement de la peau);
 - aldostéronisme primaire (affection au cours de laquelle le corps libère une hormone – appelée *aldostérone* – en trop grande quantité);
 - hyperparathyroïdie, état dans lequel la glande thyroïde produit une trop grande quantité d'hormones;
 - goutte (un type d'arthrite);
 - troubles musculaires, comme une douleur, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires.
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- prenez l'un ou l'autre des médicaments ci-dessous :
 - médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle :
 - aliskirène
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), reconnaissables au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « SARTAN »;
 - médicaments pour le traitement du cancer ou la prévention du rejet d'organe après une transplantation, comme par exemple le temsirolimus, l'évérolimus ou le sirolimus. Ces médicaments peuvent faire augmenter le risque de réaction allergique (œdème de Quincke).
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV], reconnaissables au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « GLIPTINE »);
 - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines, tels que :
 - allopurinol – utilisé pour traiter la goutte;
 - procainamide – utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers;
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril), pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- suivez un régime alimentaire pauvre en sel;
- êtes sous hémodialyse;
- êtes déshydraté(e) ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- êtes à risque d'hyperkaliémie (taux de potassium élevé dans le sang). L'hyperkaliémie est un état grave qui peut survenir si vous prenez :
 - des succédanés de sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium;
 - des diurétiques d'épargne potassique (un type de médicament pour éliminer l'eau qui favorise la rétention du potassium dans le corps), tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtrène ou l'amiloride;
 - d'autres médicaments susceptibles de faire augmenter les taux de potassium sanguin, comme le triméthoprime, qui est un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- recevez de l'or (aurothiomalate de sodium) par injection;
- êtes sous aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), traitement servant à abaisser les taux de cholestérol dans le sang;
- souffrez de malnutrition;
- avez 65 ans ou plus, auquel cas vous pourriez être davantage exposé(e) au risque d'effets secondaires.

Autres mises en garde pertinentes

Perindopril/Indapamide peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Réaction allergique/Œdème de Quincke** : Des réactions allergiques (œdème de Quincke) causant une enflure des tissus sous-cutanés, touchant parfois le visage et la gorge, ont été observées chez des

personnes prenant Perindopril/Indapamide. Ces réactions peuvent se produire n'importe quand pendant le traitement et peuvent mettre la vie en danger. Dans de très rares cas, ces réactions ont causé le décès. Si vous faites une réaction allergique, cessez de prendre Perindopril/Indapamide et obtenez une aide médicale d'urgence.

- **Hypotension (tension artérielle basse) :** Vous pourriez être étourdi(e) ou avoir une sensation de tête légère :
 - au cours des premiers jours suivant le début du traitement par Perindopril/Indapamide ou lors d'une augmentation de la dose;
 - lorsque vous faites de l'exercice;
 - par temps chaud.

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

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

Vous devez surveiller votre glycémie de près, en particulier au cours du premier mois du traitement par Perindopril/Indapamide.

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

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

Problèmes oculaires : Perindopril/Indapamide peut causer des problèmes soudains aux yeux, notamment une modification de la vue ou de la douleur dans un œil ou les deux yeux, problèmes tels que :

- myopie : difficulté à voir les objets de loin
- glaucome : maladie endommageant le nerf optique, qui survient habituellement en raison d'une accumulation de liquide et d'une augmentation de la pression dans l'œil. En l'absence de traitement, cette maladie peut entraîner la cécité (perte de la vue).
- épanchement choroïdien : accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant altérer la vue.

Ces problèmes oculaires peuvent survenir quelques heures à quelques semaines après le début du traitement par Perindopril/Indapamide. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus, cessez de prendre Perindopril/Indapamide et demandez une aide médicale immédiate.

Athlètes : Perindopril/Indapamide contient un ingrédient médicinal (indapamide) susceptible de produire une réaction positive lors des tests antidopage.

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

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

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

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

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Perindopril/Indapamide :

- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels que :
 - diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
 - produits contenant de l'aliskirène
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- Médicaments susceptibles de faire augmenter les taux de potassium sanguins, tels que :
 - diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride)
 - suppléments de potassium
 - les succédanés de sel contenant du potassium
 - l'héparine – utilisée pour fluidifier le sang, afin de prévenir la formation de caillots
 - la cyclosporine et le tacrolimus – médicaments qui agissent sur le système immunitaire
 - les autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium (p. ex. médicaments renfermant du triméthoprim)
- Digoxine (médicament pour le cœur)
- Médicaments utilisés pour le traitement du diabète, notamment :
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine
 - l'insuline
 - la metformine ainsi que d'autres antidiabétiques oraux
- Médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), p. ex. l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib, ou de fortes doses d'aspirine (plus de 3 g/jour)
- Médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates (médicaments tels que la nitroglycérine, utilisés pour traiter la douleur thoracique)
- Médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de troubles mentaux, comme la schizophrénie et la dépression, p. ex. :
 - le lithium
 - les médicaments de la classe des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine et la nortriptyline
 - les médicaments de la classe des antipsychotiques tels que la clozapine, la rispéridone, le pimozide, l'amisulpride, l'halopéridol, le donépézil
 - les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex. paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)
- Sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- Clofibrate, médicament utilisé pour aider à abaisser un certain type de lipide lorsque les taux sanguins sont trop élevés

- Médicaments employés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque (p. ex. digoxine, quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, procainamide, flécaïnide)
- Allopurinol, utilisé pour le traitement de la goutte
- Corticostéroïdes oraux, utilisés pour le traitement de l'asthme
- Médicaments contre le cancer (p. ex. vandétanib, oxaliplatine)
- Baclofène, agent employé pour favoriser la relaxation de certains muscles du corps
- Comprimés de calcium ou autres suppléments de calcium
- Anesthésiques, utilisés pour prévenir la douleur durant une intervention chirurgicale (p. ex. propofol, sévoflurane)
- Agents de contraste iodés – utilisés en radiologie
- Laxatifs stimulants, comme le bisacodyl ou le séné
- Antifongiques, tels que l'amphotéricine B (IV), le fluconazole
- Tétracosactide, utilisé pour le traitement de l'arthrite ou de la maladie intestinale inflammatoire
- Alcool, barbituriques (somnifères) ou narcotiques (antidouleurs puissants), qui peuvent produire une chute de la tension artérielle et des étourdissements lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout
- Pentamidine (utilisée pour traiter la pneumonie)
- Antibiotiques, tels que la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la gentamicine, la ciprofloxacine, la clarithromycine
- Estramustine (utilisée pour le traitement du cancer)
- Traitements extracorporels (au cours desquels un appareil retire le sang du corps, le filtre, puis le réintroduit dans les vaisseaux après l'avoir nettoyé), comme entre autres :
 - la dialyse ou l'hémofiltration, procédé qui permet, grâce à des membranes en polyacrylonitrile, d'éliminer les déchets de l'organisme à la place de vos reins
 - l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), traitement qui élimine le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- Médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offerts en association avec le valsartan, utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Leur association avec Perindopril/Indapamide n'est pas recommandée.
- Sirolimus, évérolimus, temsirolimus et autres médicaments de la classe des inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes après une transplantation)
- Anagrélide (utilisé pour abaisser le nombre de plaquettes [cellules sanguines nécessaires pour contrôler les saignements])
- Médicaments employés pour traiter les nausées et les vomissements (p. ex. ondansétron, dompéridone)
- Méthadone (utilisée pour traiter la pharmacodépendance ou pour soulager les douleurs intenses)
- Médicaments employés pour la prévention du paludisme (p. ex. chloroquine)
- Papavérine (médicament utilisé pour relaxer les muscles des vaisseaux sanguins, afin d'augmenter la circulation sanguine)
- Certains médicaments en vente libre connus pour augmenter la tension artérielle, notamment les agents utilisés pour :
 - maîtriser l'appétit
 - l'asthme
 - traiter le rhume et la toux
 - traiter les allergies (comme le rhume des foins)
 - traiter les problèmes de sinus

Utilisation de Perindopril/Indapamide

- Prenez Perindopril/Indapamide :
 - exactement comme il vous a été prescrit;
 - environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin, avant de manger mais avec un verre d'eau.

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau.

Dose habituelle chez l'adulte

Prenez 1 comprimé une fois par jour le matin, avant de manger.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre professionnel de la santé et vous-même déterminerez la dose qui convient le mieux à vos besoins.

Surdosage

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

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de Perindopril/Indapamide

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

- Étourdissements, somnolence, fatigue, faiblesse, maux de tête, vertiges, malaise, chute
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Problèmes d'estomac, comprenant de la douleur dans la région stomacale, perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, altération du sens goût, sécheresse buccale
- Toux (souvent décrite comme étant sèche et irritante généralement aggravée la nuit ou en position couchée)
- Problèmes de sommeil
- Transpiration
- Crampes et/ou douleur musculaires, douleur articulaire, sensation de piqûre et de fourmillement
- Bouffées de chaleur
- Picotement de la peau

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypokaliémie (diminution de la quantité de potassium dans le sang) : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, palpitations ou impression de battements cardiaques sautés, fatigue, picotements ou engourdissement.		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : Étourdissements.			

évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	✓		
Toux persistante		✓	
PEU FRÉQUENT			
Œdème de Quincke et réaction allergique grave : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du tube digestif causant des douleurs stomacales, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.			✓
Bronchospasme : Difficulté à respirer et à tousser, sensation de serrement dans la poitrine, respiration sifflante ou bruit de sifflement lors de la respiration.			✓
Douleur à la poitrine		✓	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires.		✓	
Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans l'organisme) : Enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur ou de raideur, impression d'avoir mal partout.	✓		
Dysfonction érectile : Incapacité d'avoir ou de maintenir une érection.	✓		
Hyperkaliémie (quantité excessive de potassium dans le sang) : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de		✓	

malaise général.			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang), susceptible d'entraîner : – déshydratation (survenant lorsque le corps n'a pas suffisamment d'eau pour ses besoins; il en résulte une soif extrême) – tension artérielle basse : vue brouillée, étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement		✓	
Problèmes rénaux : Variation de la fréquence des mictions (le fait d'uriner), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort ou qui palpite [flutter]) : Battements sautés, battements trop rapides ou trop forts, flutter rapide.		✓	
Pemphigoïde/Pemphigus : Formation de cloques de taille variable sur la peau.			✓
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problème rénal grave) : Confusion, démangeaison ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, mictions moins fréquentes ou absentes, prise de poids.			✓
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, engourdissements, problèmes de mouvement oculaire, crise d'épilepsie.		✓	
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) : Urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et crises épileptiques (convulsions)		✓	

Aggravation du psoriasis (maladie chronique de la peau) : Formation de plaques rouges, prurigineuses et écailleuses sur la peau.		✓	
TRÈS RARE			
Troubles sanguins : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux, ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse, apparition de petits points pourpres ou rouges sous la peau.		✓	
Accident vasculaire cérébral (saignement ou formation d'un caillot de sang dans le cerveau) : Engourdissement soudain, faiblesse ou picotement touchant le visage, le bras ou la jambe, d'un côté du corps en particulier, maux de tête soudains, vue brouillée, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, troubles de compréhension, troubles de la démarche ou perte de l'équilibre.			✓
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : Formation de plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, pouvant présenter une ampoule ou une croûte au centre et possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres, de démangeaisons ou d'une sensation de brûlure légères.			✓
Problèmes hépatiques (touchant le foie) : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Sensation de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite et froide, transpiration, indigestion, anxiété,			✓

impression d'évanouissement imminent et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées et vomissements, abdomen sensible au toucher.			√
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées graves) : Toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur, boursoufflement et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou ganglions enflés, douleur articulaire, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes oculaires : – Myopie (difficulté à voir de loin) : Vue floue, difficulté à faire la mise au point sur les objets éloignés, besoin de plisser les yeux, maux de tête causés par la fatigue oculaire, fatigue. – Glaucome : Vue floue, perception d'un halo autour des sources lumineuses, douleur et rougeur oculaires, nausées et vomissements, maux de tête intenses.			√
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue.	√		
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang : Enflure et rougeur des articulations.		√	
Aggravation possible d'un lupus préexistant (maladie auto-immune apparaissant lorsque le système immunitaire attaque les tissus			

et organes propres du corps, notamment les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cœur et les poumons) : Fatigue, fièvre, douleur, raideur et enflure articulaires, éruption cutanée touchant les joues et la racine du nez, éruptions cutanées sur d'autres parties du corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur à la poitrine, sécheresse oculaire, maux de tête, confusion et perte de mémoire.			✓
Phénomène de Raynaud (épisode de réduction de la circulation sanguine) : Sensation de froid dans les doigts et les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piquûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau, qui devient blanche puis passe au bleu.		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation de tissus musculaires endommagés) : Douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine de couleur thé (rouge-brun).		✓	
Torsades de pointes : Battements cardiaques irréguliers pouvant mettre la vie en danger.			✓

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

Signalement des effets indésirables

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C – 30 °C). Protéger de l'humidité élevée.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Perindopril/Indapamide :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, accessible depuis la Base de données sur les produits pharmaceutiques du site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), dans le site Web du fabricant (www.sanis.com), en composant le 1-866-236-4076, poste 3, ou en écrivant à quality@sanis.com.

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Dernière révision : 6 août 2026