

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril.....	3,34 mg
sous forme de périndopril tert-butylamine.....	4,0 mg
Indapamide.....	1,25 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 67,48 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés oblongs blancs, légèrement biconvexes, à bords biseautés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS est indiqué dans l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Il est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par le périndopril seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose habituelle est d'un comprimé de PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg par jour, en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas.

Quand cela est possible, il est recommandé d'adapter individuellement les posologies des composants.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé, doit être utilisé si la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 2 mg/0,625 mg (si disponible). Le passage direct de la monothérapie à PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé, peut être envisagé s'il s'avère cliniquement opportun.

Populations particulières

Patients traités par sacubitril / valsartan

Le périndopril tert-butylamine / indapamide ne doit pas être co-administré avec du sacubitril/valsartan. En raison du risque potentiel d'angioedème lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est utilisé en association avec du sacubitril/valsartan, le périndopril tert-butylamine/indapamide ne doit pas être débuté moins de 36 heures après l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujet âgé ([Voir rubrique 4.4](#))

Le traitement doit être initié après prise en compte de la réponse tensionnelle et de la fonction rénale.

Insuffisant rénal ([voir rubrique 4.4](#))

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/mn), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Le suivi habituel comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisant hépatique ([voir rubriques 4.3](#), [4.4](#) et [5.2](#))

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du périndopril/indapamide au sein de la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Liées au périndopril :

- hypersensibilité à la substance active ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- antécédent d'angioedème (edème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.4) ;
- angioedème héréditaire/idiopathique ;
- deuxième et troisième trimestres de la grossesse ([voir rubriques 4.4](#) et [4.6](#)) ;
- association de PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

- utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5),
- traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique, (voir rubrique 4.4).

Liées à l'indapamide :

- hypersensibilité à l'indapamide ou à tout autre sulfamide ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- encéphalopathie hépatique ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- hypokaliémie ;
- en règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointe ([voir rubrique 4.5](#)) ;
- allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).

Liées au PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé :

- hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En raison du manque de recul thérapeutique, PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé, ne doit pas être utilisé chez :

- les patients dialysés ;
- les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Communes au périndopril et à l'indapamide

Lithium

L'utilisation de lithium avec l'association de périndopril et d'indapamide n'est généralement pas recommandée ([voir rubrique 4.5](#)).

Liées au périndopril

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril et d'un épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut contenant des sels de potassium, n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est rare qu'une neutropénie survienne chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de risque. Le périndopril doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si le périndopril doit être utilisé chez de tels patients, une surveillance régulière de la formule sanguine (numération des globules blancs) est conseillée et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par ex., mal de gorge, fièvre) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Hypertension rénovasculaire

Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

Hypersensibilité/angioedème

Un angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont le périndopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, le périndopril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être gardé sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes, avant le départ du patient. Lorsque l'angioedème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques se soient montrés utiles pour atténuer les symptômes.

L'angioedème associé à un angioedème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une prise en charge appropriée doit être immédiatement effectuée, par une solution d'adrénaline sous-cutanée au 1/1 000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures assurant la libération des voies aériennes.

Il a été rapporté que l'incidence d'angioedème était plus élevée chez les patients noirs prenant des IEC que chez les autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angioedème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion ([voir rubrique 4.3.](#)).

Un angioedème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angioedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie, et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angioedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de perindopril tert-butylamine/indapamide. Le traitement par perindopril tert-butylamine/indapamide ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec d'autres inhibiteurs de la NEP (par exemple : racécadotril), des inhibiteurs de mTOR (tels que sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut augmenter le risque d'angioedème (gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Par conséquent, une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant d'initier un traitement avec des inhibiteurs de la NEP (par exemple racécadotril) chez des patients recevant du périndopril tert-butylamine/indapamide. Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et évités chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin (sérum anti-venin). Néanmoins, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 24 heures chez les patients nécessitant à la fois un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Rarement, des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec absorption sur du sulfate de dextran.

Ces réactions ont pu être évitées chez les patients en suspendant le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par ex., AN 69®) et traités parallèlement avec un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté ([voir rubriques 4.3](#) et [4.6](#)).

Liées à l'indapamide

Encéphalopathie hépatique

Si la fonction hépatique est altérée, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire, particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Photosensibilité

Des cas de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques ou apparentés ([voir rubrique 4.8](#)). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si l'administration d'un diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au périndopril et à l'indapamide

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être interrompu et éventuellement repris soit à faible dose ou avec un seul des constituants.

Chez ces patients, le suivi habituel comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, après deux semaines de traitement, puis tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. L'insuffisance rénale a été principalement rapportée chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou présentant une insuffisance rénale sous-jacente, en particulier par sténose de l'artère rénale.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose de l'artère rénale bilatérale ou de rein fonctionnel unique.

Hypotension et déplétion hydro-électrolytique

Il existe un risque d'hypotension soudaine en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale). Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront donc systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisantes, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association de Périndopril et d'Indapamide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Comme avec tout antihypertenseur associé à un diurétique, un contrôle régulier des taux de potassium plasmatique doit être effectué.

Liées au périndopril

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance du périndopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou associé, n'ont pas été établies.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime sans sel strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la pression artérielle était initialement basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose ?démato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle. Occasionnellement, ceci peut survenir, bien que rarement, de façon aiguë à tout moment du traitement.

Chez ces patients, le traitement doit être initié à faible dose et augmenté progressivement.

Sujets âgés

La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. La posologie initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, particulièrement en cas de déplétion hydro-électrolytique, afin d'éviter toute survenue brutale d'une hypotension.

Athérosclérose

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une attention particulière sera apportée aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en initiant le traitement à faible dose.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être utiles chez les patients présentant une hypertension rénovasculaire et qui sont dans l'attente d'une chirurgie correctrice ou lorsque la chirurgie n'est pas possible.

Si PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé est prescrit à des patients ayant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée, le traitement doit être instauré à l'hôpital à faible dose avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Insuffisance cardiaque / insuffisance cardiaque sévère

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Ne pas interrompre un traitement

par bêtabloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC doit être ajouté au bêtabloquant.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite.

La glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement avec un IEC (voir rubrique 4.5). Ceci est particulièrement important lorsque les taux de potassium plasmatiques sont faibles.

Particularités ethniques

Comme pour les autres IEC, le périndopril est apparemment moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison de la fréquence plus élevée de patients avec un niveau de rénine bas dans la population noire hypertendue.

Chirurgie/Anesthésie

Les IEC sont susceptibles de provoquer une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier si l'agent anesthésique utilisé possède un potentiel hypotenseur.

Il est donc recommandé d'interrompre les IEC de longue durée d'action comme le périndopril si possible dès la veille de l'intervention.

Sténose de la valve mitrale ou aortique / cardiomyopathie hypertrophique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par un ictère cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent un ictère ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée ([voir rubrique 4.8](#)).

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril, les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée un âge > 70 ans, du diabète sucré, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et/ou en cas d'utilisation concomitante de suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de triméthoprim ou de cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprim/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments augmentant la kaliémie (par exemple l'héparine, d'autres inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de l'acide acétylsalicylique ? 3 g/jour, des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS non sélectifs, des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, ils doivent être utilisés

avec prudence et avec une surveillance fréquente du potassium sérique (voir rubrique 4.5).

Liées à l'indapamide

Equilibre hydro-électrolytique

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers. La baisse de la natrémie peut initialement être asymptomatique et un contrôle régulier est donc indispensable. Il doit être encore plus fréquent chez les sujets âgés et ceux atteints de cirrhoses ([voir rubriques 4.8](#) et [4.9](#)).

Tout traitement diurétique peut provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie associée à une hypovolémie peut entraîner une déshydratation et une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorures peut conduire à une alcalose métabolique compensatoire : l'incidence et le degré de cet effet sont bas.

Kaliémie

Une déplétion potassique avec hypokaliémie constitue un risque majeur avec les diurétiques thiazidiques et apparentés. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie ($< 3,4$ mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque telles que les sujets âgés et/ou dénutris, qu'ils soient polymédicamentés ou non, en cas de cirrhose avec ?dèmes et ascite, d'insuffisance coronaire ou cardiaque.

Dans de tels cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets ayant un allongement de l'intervalle QT sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointe, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la 1^{ère} semaine de traitement.

Si une hypokaliémie est détectée, elle doit être corrigée. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

Magnésium plasmatique

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie ([voir rubriques 4.5](#) et [4.8](#)).

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont susceptibles de diminuer l'excrétion urinaire du calcium et d'entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie importante peut être reliée à une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie

Il importe chez les patients diabétiques de contrôler la glycémie notamment en présence d'hypokaliémie

Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être ajustée pour tenir compte de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft :

$$Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids corporel en kilogrammes et la concentration plasmatique de créatinine en µmol/l).

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, résultant de la perte en eau et en sodium provoquée par le diurétique en début de traitement entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais peut cependant aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfamides, ou dérivés de sulfamide, provoquent une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale quelques heures ou quelques semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie doit être considéré si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline.

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et/ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Communes au périndopril et à l'indapamide

Associations déconseillées

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de l'association périndopril/indapamide avec le lithium est déconseillée mais, si une utilisation concomitante est nécessaire, un contrôle attentif de la lithémie devra être réalisé ([voir rubrique 4.4](#)).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris acide acétylsalicylique $\geq 3\text{g/jour}$)

Lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'administration concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients atteints de troubles préexistants de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il est recommandé de surveiller la fonction rénale dès le début du traitement par l'association, et périodiquement par la suite.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

Liées au périndopril

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

+ Médicaments augmentant le risque d'angi?dème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angi?dème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du périndopril. Le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4)

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angi?dème (voir rubrique 4.4).

+Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec le PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter la survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/ sulfaméthoxazole), le triméthoprim étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments

augmente le risque d'hyperkaliémie.

Par conséquent, l'association de PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Aliskiren

Chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, le risque d'hyperkaliémie, l'aggravation de la fonction rénale et la morbi-mortalité cardiovasculaire augmentent.

+ Traitements par circulation extra-corporelle

Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémodilution avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque de réactions anaphylactoïdes (voir rubrique 4.3). 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.

Associations déconseillées

+ Aliskiren

Chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux, le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente (voir rubrique 4.4),

+ Traitement associant un IEC avec un ARA II

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (par ex., association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

+ Estramustine

Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angioœdème).

+ Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride), suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs) peut survenir chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que triméthoprime/sulfaméthoxazole, car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de périndopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations faisant l'objet de précautions d'emploi ».

+ Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC et de ciclosporine. La surveillance de la kaliémie est recommandée.

+ Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) avec l'héparine. La surveillance de la kaliémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémiants oraux)

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus susceptible de se produire pendant les premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale insuffisante.

+ Diurétiques non épargneurs de potassium

Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression artérielle après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.

Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.

Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

+ L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, des inhibiteurs de mTOR (par ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque plus élevé d'angi?dème (voir section 4.4).

+ Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir

rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs et vasodilatateurs

La prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

+ Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes ou procaïnamide

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner un risque accru de leucopénie (voir section 4.4).

+ Anesthésiques

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent majorer les effets hypotenseurs de certains produits anesthésiques (voir section 4.4).

+ Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Augmentation du risque d'angioedème imputable à la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients cotraités avec un IEC.

+ Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.

+ Sels d'or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'indapamide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments induisant des torsades de pointe

En raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments induisant des torsades de pointe comme les antiarythmiques de classe IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol) ; certains neuroleptiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) ; autres substances telles que bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénaire. Prévention de l'hypokaliémie et correction si besoin : surveillance de l'intervalle QT.

+ Médicaments hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et correction si besoin. A prendre particulièrement en compte en cas de traitement concomitant par glycoside à visée cardiaque. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ Digitaliques à visée cardiaque

Les faibles taux de potassium et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des glycosides à visée cardiaque. La kaliémie et/ou le magnésium plasmatique et l'ECG doivent être contrôlés et le traitement reconsidéré si nécessaire.

+ Allopurinol

Un traitement concomitant par l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Associations à prendre en compte

+ Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamtérène)

Bien que des combinaisons rationnelles soient utiles chez certains patients, une hypokaliémie ou une hyperkaliémie (en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de diabète) peut encore se produire. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et, si nécessaire, le traitement doit être reconsidéré.

+ Metformine

Acidose lactique due à la metformine provoquée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et en particulier aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 micromoles/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 micromoles/l) chez la femme.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Une réhydratation doit être effectuée avant administration du produit iodé.

+ Calcium (sels de)

Risque d'augmentation de la calcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale)

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention de sel et d'eau due aux corticoïdes).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse. PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS est contre-indiqué pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé est contre-indiqué pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

Lié au périndopril

L'utilisation des IEC n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.4](#)). L'utilisation des IEC est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#)).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f[?]otoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) ([voir rubrique 5.3](#)). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie f[?]ale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel ([voir rubriques 4.3](#) et [4.4](#)).

Lié à l'indapamide

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte.

Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de la grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire pouvant entraîner une ischémie f[?]to-placentaire et un retard de croissance.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

Allaitement

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Lié au périndopril

Comme aucune information n'est disponible sur l'utilisation du périndopril pendant l'allaitement, le périndopril n'est pas recommandé et un traitement alternatif avec un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement est préférable, tout particulièrement s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Lié à l'indapamide

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel.

Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques qui sont impliqués dans la réduction, ou même la suppression, de lait au cours de l'allaitement.

L'indapamide est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Liés au périndopril et à l'indapamide

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles et mâles (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Liés à périndopril, indapamide et périndopril tert-butylamine/indapamide

Les deux principes actifs, pris séparément ou associés, ne modifient pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles en relation avec une faible pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier en début de traitement ou lors de l'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique provoquée par l'indapamide. Quatre pour cent des patients traités par périndopril/indapamide 4 mg/1,25 mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : étourdissements, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, prurit, rash, spasmes musculaires et asthénie ;
- avec l'indapamide : hypokaliémie, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques, et aux éruptions maculopapuleuses.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement et classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent (? 1/10).

Fréquent (? 1/100 à < 1/10).

Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100).

Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000).

Très rare (< 1/10 000).

Indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Périndopril	Indapamide
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-

Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
	Pancytopénie	Très rare	-
	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques).	-	Fréquent
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*	-
	Hyperkaliémie réversible lors de l'arrêt (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypercalcémie aiguë	-	Très rare
	Hypokaliémie (voir rubrique 4.4)	-	Fréquent
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
Affections psychiatriques	Dépression	Peu fréquent*	-
	Changement d'humeur	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
	Confusion	Très rare	-
Affections du système nerveux	Etourdissements	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare

Dysgueusie	Fréquent	-	
Somnolence	Peu fréquent*	-	
Syncope	Peu fréquent*	Indéterminée	
Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-	
Possibilité d'apparition d'une encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Indéterminée	
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent	Indéterminée
	Myopie (voir section 4.4)	-	Indéterminée
	Glaucome aigu à angle fermé	-	Indéterminée
	Epanchement choroïdien	-	Indéterminée
	Vision trouble	-	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angor (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée

Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare
	Vascularite	Peu fréquent*	-
	Bouffée congestive	Rare*	-
	Phénomène de Raynaud	Indéterminée	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rare
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare
Affections hépato-biliaires	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Indéterminée
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	Fréquent	-
	Eruption cutanée	Fréquent	-
	Rash maculopapuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Purpura	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-
	Aggravation du psoriasis	Rare*	
	Erythème multiforme	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare

Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Fréquent	Indéterminée
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Indéterminée
	Arthralgie	Peu fréquent*	-
	Myalgie	Peu fréquent*	Indéterminée
	Faiblesse musculaire	-	Indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare
	Anurie/oligurie	Rare*	-
	Insuffisance rénale aiguë	Rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-
	Malaise	Peu fréquent*	-
	?dème périphérique	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent*	-
	Fatigue	-	Rare
Investigations	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent*	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Elévation de la glycémie	-	Indéterminée
	Elévation de l'uricémie	-	Indéterminée

Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Indéterminée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes	Peu fréquent*	-

* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés à partir de notifications spontanées.

Description de certains effets indésirables

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 10% des patients et < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.

- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 25% des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

L'événement le plus probable en cas de surdosage est l'hypotension, parfois associée à des nausées, vomissements, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (par hypovolémie). Des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie) peuvent survenir.

Traitement

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé, puis à restaurer l'équilibre hydroélectrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus en position déclive. Si nécessaire, une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium peut être administrée ou tout autre moyen d'expansion volémique peut être utilisé. Le périndoprilate, la forme active du périndopril est dialysable ([voir rubrique 5.2](#)).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : périndopril et diurétiques, code ATC : C09BA04

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE VIATRIS 4 mg/1,25 mg, comprimé est une association de périndopril, sel de tert-butylamine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'indapamide, un diurétique chlorosulfamoylé. Ses propriétés pharmacologiques découlent de celles de chacun des composés pris séparément auxquelles il convient d'ajouter celles dues à l'action additive synergique des deux produits associés.

Mécanisme d'action

Lié à périndopril tert-butylamine/indapamide

Périndopril tert-butylamine/indapamide entraîne une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Lié au périndopril

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice, qui stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, et la dégradation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en heptapeptides inactifs.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone ;
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ;
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du périndopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- par un effet vasodilatateur veineux, vraisemblablement dû à une modification du métabolisme des prostaglandines : diminution de la pré-charge ;
- par diminution des résistances périphériques totales : diminution de la post-charge.

Les études réalisées chez l'insuffisant cardiaque ont mis en évidence :

- une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit ;
- une diminution des résistances vasculaires périphériques totales ;
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque ;
- une augmentation des débits sanguins régionaux musculaires.

Les épreuves d'effort sont également améliorées.

Lié à l'indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indole, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, qui agit en inhibant 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, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Effets pharmacodynamiques

Liées à périndopril tert-butylamine/indapamide

Chez l'hypertendu, quel que soit l'âge, périndopril tert-butylamine/indapamide exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, que ce soit en position couchée ou en position debout. Cet effet antihypertenseur se prolonge pendant 24 heures. La baisse tensionnelle est obtenue en moins d'un mois, sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'effet rebond. Au cours des études cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a entraîné des effets antihypertenseurs de type synergique par rapport à chacun des produits administrés seuls.

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus énalapril a évalué par échocardiographie les effets de l'association périndopril/indapamide en monothérapie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) $>120 \text{ g/m}^2$ chez l'homme et $>100 \text{ g/m}^2$ chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : périndopril 2 mg/indapamide 0,625 mg ou énalapril 10 mg, en une prise par jour. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle de la pression artérielle jusqu'à périndopril 8 mg/indapamide 2,5 mg ou énalapril 40 mg en une prise par jour. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec périndopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (contre 20 % avec énalapril 10 mg).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) que dans le groupe énalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes était de $-8,3 \text{ g/m}^2$ (IC 95 % $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un effet plus important sur l'IMVG a été atteint avec des doses de périndopril/indapamide supérieures à celles enregistrées pour périndopril-tert-butylamine/indapamide 2 mg/0,625 mg et périndopril-tert-butylamine/indapamide 4 mg/1,25 mg.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été respectivement de $-5,8 \text{ mmHg}$ (IC 95 % $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) pour la pression artérielle systolique et de $-2,3 \text{ mmHg}$ (IC95 % $(-3,6, -0,9)$, $p=0,0004$) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

Liées au périndopril

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère à modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme. L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se prolonge pendant 24 heures. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %. Chez les patients répondeurs, la pression artérielle est normalisée au bout de 1 mois de traitement, et se maintient sans tachyphylaxie.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le périndopril est pourvu de propriétés vasodilatatrices, restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, corrige les modifications histomorphométriques des artères de résistance et réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche. En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique

entraîne une synergie de type additif.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

Liées à l'indapamide

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet apparaît à des doses où ses propriétés diurétiques sont minimales.

Son activité antihypertensive est proportionnelle à une amélioration de la compliance artérielle et à une diminution des résistances vasculaires périphériques totale et artériolaire. L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il ne faut donc pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long terme chez l'hypertendu, qu'indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol ;
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

Données d'études cliniques du double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Aucune donnée d'utilisation de périndopril/indapamide chez les enfants n'est disponible.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liées à périndopril tert-butylamine/indapamide

La co-administration de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs paramètres pharmacocinétiques par rapport à leur administration séparée.

Liées au périndopril

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, l'absorption de périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le sel de périndopril tert-butylamine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Distribution

Le volume de distribution est d'approximativement 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais est concentration-dépendante.

Biotransformation

Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

Élimination

Le périndoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Linéarité/non-linéarité

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et l'exposition plasmatique.

Populations particulières

Sujets âgés

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.

Insuffisants rénaux

Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré d'altération (clairance de la créatinine).

En cas de dialyse

La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min.

Pour les patients atteints de cirrhose

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas diminuée et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire ([voir rubriques 4.2 et 4.4](#)).

Liées à l'indapamide

Absorption

L'indapamide est rapidement et totalement absorbé par le tractus digestif.

Le pic plasmatique maximal est atteint chez l'Homme environ une heure après la prise orale du produit.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (en moyenne 18 heures). Les administrations répétées ne provoquent pas d'accumulation. L'élimination est essentiellement urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %) sous forme de métabolites inactifs.

Populations particulières

Insuffisants rénaux :

Les paramètres pharmacocinétiques sont inchangés chez l'insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Périndopril tert-butylamine/indapamide a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne paraissent pas potentialisées chez le rat. Cependant, l'association fait apparaître une toxicité digestive chez le chien et les effets maternotoxiques semblent majorés chez le rat (par rapport au périndopril).

Néanmoins, ces effets indésirables se manifestent à des niveaux de doses largement supérieurs à ceux utilisés en thérapeutique.

Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont pas démontré de potentiel génotoxique ou cancérigène. Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité, et la fécondité n'a pas été altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydrogénocarbonate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 392 950 6 0 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 951 2 1 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 952 9 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 953 5 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 954 1 1 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 955 8 9 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 956 4 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 957 0 1 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 574 767 2 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Al).
- 34009 392 958 7 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 959 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).

- 34009 392 960 1 2 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 961 8 0 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 962 4 1 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 963 0 2 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 964 7 0 : 60 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 392 965 3 1 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).
- 34009 574 768 9 2 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Al/PVC/Al).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I