

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE :

CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE.

CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<COVERSYL et noms associés (cf. annexe I)>, <dosage>, comprimés
[A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<COVERSYL et noms associés> 2 mg:
tert-butylamine de périndopril 2 mg, équivalent à 1.669 mg de périndopril

<COVERSYL et noms associés> 4 mg:
tert-butylamine de périndopril 4 mg, équivalent à 3.338 mg de périndopril

Chaque comprimé contient :
2 mg de tert-butylamine de périndopril, équivalent à 1.669 mg de périndopril
4 mg de tert-butylamine de périndopril, équivalent à 3.338 mg de périndopril
[A compléter au niveau national]

Pour les excipients, voir Section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.
[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique

4.2 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de prendre <COVERSYL et noms associés> en une prise quotidienne le matin avant le repas.

La posologie doit être adaptée au profil du patient (cf. 4.4 "Mises en garde et précautions particulières d'emploi") et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension artérielle

<COVERSYL et noms associés> peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

La dose initiale recommandée est de 4 mg par jour en une prise matinale.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 8 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec <COVERSYL et noms associés>; en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par <COVERSYL et noms associés> (cf. 4.4 «Mises en garde et précautions particulières d'emploi»).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par <COVERSYL et noms associés> devra être initié à la dose de 2 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de <COVERSYL et noms associés> sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit.

Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2 mg puis, il pourra être augmenté progressivement à 4 mg après un mois de traitement puis à 8 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf. le tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'initier le traitement par <COVERSYL et noms associés>, généralement utilisé en association avec un diurétique épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2 mg à 4 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (cf. 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par <COVERSYL et noms associés>. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par <COVERSYL et noms associés> (cf. 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné dans le tableau 1 ci-dessous :

Table 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg les jours de dialyse

* la clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf. 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Utilisation pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au périndopril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC ;
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. 4.6 « Grossesse et allaitement »)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique c'est à dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (cf. sections 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments ou autre forme d'interaction » et 4.8 « Effets indésirables »). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (cf. 4.2 « Posologie et mode d'administration » et 4.8 « Effets indésirables »). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec <COVERSYL et noms associés> chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de <COVERSYL et noms associés> peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, <COVERSYL et noms associés> doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, (clairance de la créatinine < 60 ml/min) la posologie initiale de périndopril devra être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (cf. 4.2 « Posologie et mode d'administration ») et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (cf. 4.8 « Effets indésirables »).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement par <COVERSYL et noms associés>.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque COVERSYL était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie réno-vasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de COVERSYL peut être nécessaire.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de <COVERSYL et noms associés> chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypersensibilité/Angio-oedème

Des angio-oedèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, <COVERSYL et noms associés> inclus (cf. 4.8 « Effets indésirables »). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, <COVERSYL et noms associés> doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.

Les IEC provoquent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients de race noire.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (cf. 4.3 « Contre-indications »).

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

Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces

patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse 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 une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (cf. 4.8 « Effets indésirables »).

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

Des neutropénie/agranulocytose thrombocytopénie et anémie ont été rapportés chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection.

Race

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients de race noire.

De même que pour les autres IEC, le périndopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, <COVERSYL et noms associés> peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, périndopril inclus. Les patients présentant un risque d'hyperkaliémie sont les insuffisants rénaux, les diabétiques non contrôlés, ou les patients utilisant concomitamment des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des substituts contenant des sels potassiques ; ou des patients prenant d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie (comme l'héparine). Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée comme appropriée, un suivi régulier de la kaliémie est recommandé.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC. (cf. 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, antidiabétiques »).

Lithium

L'association du lithium et de périndopril n'est généralement pas recommandée (cf. 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

L'association de périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (cf. 4.5

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

Grossesse et allaitement

(cf. section 4.3 "Contre-indications" et section 4.6 "Grossesse et allaitement").

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

Diurétiques

Les patients sous diurétiques, et particulièrement ceux ayant une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une forte hypotension après le début 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'initier le traitement par de faibles doses de périndopril et augmenter la posologie de périndopril progressivement.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium ou substituts contenant des sels de potassium

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamterène et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. De ce fait, l'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (cf. section 4.4). Si une utilisation concomitante est indiquée en cas d'hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et accroître ce risque déjà augmenté par la prise d'IEC. L'utilisation de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie devra être réalisé (cf. section 4.4).

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour

L'administration d'AINS peut réduire l'effet anti-hypertenseur des IEC. De plus, les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie pouvant conduire à une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, essentiellement chez les patients ayant une fonction rénale altérée comme les sujets âgés ou déshydratés.

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de périndopril.

L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble s'être produit préférentiellement au cours des premières semaines lors d'association de traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, beta-bloquants, dérivés nitrés

Périndopril peut être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (utilisé comme thrombolytique), thrombolytiques, bêta-bloquants et/ou dérivés nitrés.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (cf. section 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

<COVERSYL et noms associés> ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Si une grossesse est projetée ou confirmée, un traitement alternatif doit être initié dès que possible. Des études contrôlées avec des IEC n'ont pas été réalisées chez l'homme ; sur un nombre limité de cas exposés durant le premier trimestre, il n'est pas apparu de malformations conséquentes avec foetotoxicité humaine comme décrit ci-après.

Périndopril est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres de la grossesse.

Une exposition prolongée à un IEC pendant le second et le troisième trimestres induit une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf. 5.3 « Données pré-cliniques »).

Si une exposition au périndopril a été réalisée pendant le second trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage de périndopril dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de <COVERSYL et noms associés> est déconseillée chez la femme qui allaite.

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

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par périndopril et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent (>1/10); fréquent (>1/100, <1/10); peu fréquent (>1/1000, <1/100); rare (>1/10000, <1/1000); très rare (<1/10000), incluant les cas isolés.

Troubles psychiatriques :

Peu fréquents : troubles de l'humeur ou du sommeil.

Troubles du système nerveux :

Fréquents : céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie.

Très rarement : confusion.

Troubles oculaires :

Fréquents : troubles visuels.

Troubles auditifs :

Fréquents : acouphène

Troubles cardiovasculaires :

Fréquents: hypotension et effets liés à l'hypotension

Très rares : arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde et AVC, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à risque (cf. 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Fréquents : toux, dyspnée

Peu fréquents : bronchospasme

Très rares : pneumonie éosinophile, rhinite

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquents: nausée, vomissement, douleur abdominale, dysgueusie, dyspepsia, diarrhée, constipation

Peu fréquents : sécheresse buccale

Très rares : pancréatite

Troubles hépato-biliaires :

Très rares: hépatite cytolytique ou cholestatique (cf. section 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Affections cutanées et tissulaires :

Fréquents : rash, prurit

Peu fréquents : angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (cf. 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Très rare : érythème multiforme.

Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux :

Fréquents : crampes musculaires

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : insuffisance rénale

Très rare : insuffisance rénale aiguë

Troubles du système reproducteur :

Peu fréquent : impuissance

Troubles généraux :

Fréquent : asthénie

Peu fréquent : transpiration

Troubles sanguins et du système lymphatique :

Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, et des cas d'agranulocytose ou de pancytopenie, ont très rarement été rapportées. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rare cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (cf. section 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Examens biologiques :

Des augmentations d'urémie et de créatininémie plasmatique, une hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement peuvent se produire, en particulier en présence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie a rarement été rapportée.

4.9 Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes associés à un surdosage peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (cf. 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi, patients hémodialisés »). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: C09A A04

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikreine-kinine locaux et circulant (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Hypertension

Périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité anti-hypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87 – 100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices de périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio *média/lumen* des petites artères.

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque

<COVERSYL et noms associés> réduit le travail cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge.

Les études chez l'insuffisant cardiaque ont démontré :

- 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.

Dans des études comparatives, la première administration de 2 mg de <COVERSYL et noms associés> aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption de périndopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La biodisponibilité est de 65 à 70 %.

Environ 20 % de la quantité totale de périndopril absorbé est transformé en périndoprilate, le métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliment diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, <COVERSYL et noms associés> doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison aux protéines est faible (la liaison du périndoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine est inférieure à 30 %) mais elle est concentration-dépendante.

Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie de la fraction libre est d'environ 3 à 5 heures. La dissociation du périndoprilate lié à l'enzyme de conversion conduit à une élimination « efficace » en 25 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Après administration répétée, aucune accumulation de périndopril n'est observée.

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

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

Les cinétiques de périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf. sections 4.2 « Posologie et mode d'administration » et 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de périndopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*.

Les études sur la toxicité de la reproduction (chez le rat, la souris, le lapin et le singe) n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, il a été montré que les IEC, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées.

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<[A compléter au niveau national]>

6.2 Incompatibilités

<[A compléter au niveau national]>

6.3 Durée de conservation

<[A compléter au niveau national]>

6.4 Précautions particulières de conservation

<[A compléter au niveau national]>

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

<[A compléter au niveau national]>

6.6 Instructions pour l’utilisation et la manipulation et l’élimination

<[A compléter au niveau national]>

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

<[cf. annexe 1 - A compléter au niveau national]>

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D’IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

<[A compléter au niveau national]>

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

<[A compléter au niveau national]>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE