

ANNEXE I

**LISTE DES DENOMINATIONS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES
SPECIALITES, VOIES D'ADMINISTRATION, TITULAIRES DES AUTORISATIONS DE
MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES**

Etat membre	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Nom commercial	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Comprimés	Voie orale
Autriche	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Comprimés	Voie orale
Belgique	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Belgique	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Danemark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Danemark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Finlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Finlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
France	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
France	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Islande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale

Etat membre	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Nom commercial	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Irlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Luxembourg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Luxembourg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Espagne	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Suède	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale
Suède	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimés	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU COVERSYL ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

Le Coversyl et les dénominations associées contiennent du périmdopril, un célèbre et puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine-I, commercialisé en France en tant que Coversyl 2 mg et Coversyl 4 mg depuis 1988, sur l'ensemble de l'Union européenne et à l'international dans plus de 10 pays, notamment aux États-Unis et au Japon. Le périmdopril est actuellement indiqué pour le traitement de *l'hypertension* et de *l'insuffisance cardiaque symptomatique*.

Informations sur la variation de type II soumise via la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM)

Dans la variation de type II soumise par PRM (FR/H/246/01-02/001), le demandeur revendiquait l'indication suivante:

« Cardiopathie ischémique stable: réduction du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de cardiopathie ischémique stable ».

Cette formulation se fondait sur une réduction significative du risque relatif (RRR) de 20 % (IC à 95 % [9,4 ; 28,6] p=0,0003) pour le critère d'évaluation principal composite de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie observée au cours de l'étude EUROPA. Un effet bénéfique du périmdopril a été observé pour tous les sous-composants individuels du critère d'évaluation principal composite, bien que seule la réduction du risque d'« IM non fatal » ait obtenu une signification statistique.

Dans le rapport d'évaluation final (en date du 14/02/2005), l'indication proposée par l'État membre de référence (EMR) se limitait à une « **Réduction du risque d'IM à répétition chez les patients avec antécédents d'IM** » étant donné que la réduction du risque avait été uniquement démontrée pour la composante d'« IM non fatal » du critère d'évaluation principal et que l'effet du périmdopril n'avait été clairement établi que chez des patients présentant des antécédents d'IM. Le demandeur a par la suite transmis une note d'information le 23/02/2005 à tous les EM, déclarant que l'indication proposée par l'EMR n'était pas acceptable et qu'une indication plus étendue reflétant la population à l'étude devait être approuvée, à savoir:

« Cardiopathie ischémique stable: réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation ».

Cette indication a été entérinée par plusieurs états membres concernés (CMS). Au terme de la procédure de PRM, on constatait une divergence entre les CMS concernant la formulation de l'indication reflétant adéquatement les données EUROPA. Le 17/03/2005, une saisine officielle d'arbitrage a été notifiée par les Pays-Bas au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La liste de questions suivante a été adoptée par le CHMP en avril 2005:

- 1.- Le demandeur devra justifier l'indication proposée en se fondant sur les résultats de l'étude EUROPA et de la littérature pertinente publiée concernant d'autres IEC de l'angiotensine-I en termes de patients à inclure et d'objectifs thérapeutiques. Le demandeur devra se concentrer en particulier sur les patients présentant des antécédents de revascularisation mais ne présentant aucun antécédent d'IM, étant donné que cette population est hétérogène en termes de sévérité des lésions, de techniques de revascularisation et de traitements concomitants. Les résultats obtenus chez cette population sont moins convaincants et une différenciation plus approfondie du risque pourra être nécessaire avant que ce groupe de patients ne puisse être inclus dans la formulation de l'indication.
- 2.- Le deuxième point porte sur une éventuelle extension de l'effet bénéfique au-delà d'une simple réduction d'IM vers une réduction des événements cardiaques. Une cohérence entre les différentes composantes du critère d'évaluation principal a été notée, bien qu'une signification n'ait été obtenue que pour la prévention d'IM. Un effet significatif a été noté sur l'occurrence de l'insuffisance cardiaque. Ce point devra être discuté plus en détails.

Évaluation et efficacité clinique

L'indication sous examen se fonde sur les résultats de l'étude EUROPA, une étude destinée à évaluer la capacité du périndopril à réduire le risque afférent au critère d'évaluation principal composite de décès cardiovasculaire, d'IM aigu non fatal et d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie chez des patients atteints de cardiopathie ischémique stable, sans signes avérés d'insuffisance cardiaque. Les résultats ont montré qu'un traitement par périndopril une fois par jour engendrait une réduction absolue significative pour le critère d'évaluation principal. Ce bénéfice était statistiquement significatif pour l'IM non fatal, une des composantes du critère d'évaluation composite. Une tendance favorable non statistiquement significative a été observée pour les deux autres composantes.

Étant donné que l'on prévoyait que le sous-groupe de patients avec antécédents de revascularisation mais sans antécédents d'IM serait hétérogène en termes de sévérité des lésions, de techniques de revascularisation et de traitements concomitants, le demandeur a été invité à développer ce point afin de justifier l'inclusion de ce groupe spécifique de patients dans l'indication proposée.

La société a fourni des données montrant que cette population n'est pas aussi hétérogène, mais relativement similaire à la population totale incluse dans l'étude EUROPA, au moins en termes de techniques de revascularisation employées et de traitements concomitants. Le pourcentage le plus élevé de patients ayant eu au moins 70 % de rétrécissement d'au moins une des artères principales (82,4 % vs. 60,5 %) permettrait de refléter des lésions coronaires graves dans le groupe des patients présentant des antécédents de revascularisation mais sans antécédent d'IM.

Le demandeur a également été invité à justifier l'indication en se fondant sur les résultats de la littérature pertinente publiée sur d'autres IEC de l'angiotensine-I en termes de patients à inclure et d'objectifs thérapeutiques. Les difficultés à comparer les différentes études sont manifestes étant donné qu'elles incluent une population différente et utilisent différents critères d'évaluation finaux. Néanmoins, le demandeur a tenté d'étudier les résultats de deux études (PEACE et HOPE) dans lesquelles participaient des patients atteints de cardiopathie ischémique stable avec fraction d'éjection normale. Les résultats des études HOPE et PEACE semblent appuyer l'effet bénéfique du périndopril observé au cours de l'étude EUROPA chez les patients atteints de risque modéré à élevé d'événements cardiaques. Les patients présentant des antécédents de revascularisation seraient inclus dans ces groupes de patients.

Le demandeur a également été invité à justifier l'effet bénéfique du périndopril au-delà d'une simple réduction d'IM. Bien qu'un bénéfice statistiquement significatif n'ait pas été démontré pour deux des trois composantes du critère d'évaluation composite étant donné le faible nombre d'occurrences, une tendance positive en faveur du périndopril a été observée. Une cohérence pour les variables secondaires a également été observée, et un effet significatif a même été démontré sur l'occurrence de l'insuffisance cardiaque dans la population totale.

Le CHMP estime que l'absence de différence statistiquement significative pour deux des trois composantes du critère d'évaluation composite de l'étude EUROPA ne constitue pas une raison suffisante pour limiter l'indication à une seule composante, étant donné qu'une tendance positive et totalement cohérente a été observée pour ces deux composantes. Étant donné qu'une cohérence supplémentaire a été démontrée pour les variables secondaires, il est raisonnable d'étendre l'indication « réduction d'IM » à « réduction d'événements cardiaques », un terme incluant les patients présentant des antécédents d'IM et/ou des antécédents de revascularisation. Cette formulation serait conforme à la politique générale du CHMP concernant les produits utilisant des critères d'évaluation composite pour l'évaluation de l'efficacité.

À la lumière des éléments ci-dessus, le CHMP conclut que l'indication proposée pour le Coversyl, à savoir: « *Cardiopathie ischémique stable: réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation* » est adéquatement étayée par les informations fournies.

Conclusion générale sur le ratio bénéfice/risque

Lors de sa réunion des 25-28 juillet 2005, le CHMP a examiné les données sur l'efficacité présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) et a conclu que le Coversyl et les dénominations associées présentaient une efficacité démontrée dans la *réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients atteints de cardiopathie ischémique stable et présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.*

Le CHMP a recommandé l'autorisation de la variation de type II permettant d'étendre l'indication.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- le CHMP a examiné la saisine effectuée en vertu de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission, pour le Coversyl et les dénominations associées (voir Annexe I),
- le TAMM a introduit le texte proposé par le CHMP dans le RCP:
 - Il est proposé d'ajouter l'indication suivante dans la rubrique 4.1:
« Cardiopathie ischémique stable: réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation ».
 - La posologie de la rubrique 4.2 a été mise à jour comme suit:
Cardiopathie ischémique stable:
Le traitement par COVERSYL devra être débuté à une dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 8 mg une fois par jour, compte tenu de la fonction rénale et à condition que la dose de 4 mg soit bien tolérée.
Les patients âgés devront recevoir une dose de 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis une dose de 4 mg une fois par jour la semaine suivante, avant d'augmenter la dose jusqu'à 8 mg une fois par jour compte tenu de la fonction rénale (voir Tableau 1 « Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale »). La dose sera augmentée uniquement si la dose précédente a été bien tolérée.
 - Une mise en garde a été introduite dans la rubrique 4.4:
Cardiopathie ischémique stable:
Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) a lieu au cours du premier mois de traitement par périndopril, une évaluation minutieuse du ratio bénéfice/risque devra être menée avant de poursuivre le traitement.
 - La description suivante des événements indésirables observés a été ajoutée dans la rubrique 4.8:
Essais cliniques:
Au cours de la période randomisée de l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont été consignés. Peu de patients ont souffert d'événements indésirables graves: 16 (0,3 %), sur les 6 122 patients ayant reçu du périndopril et 12 (0,2 %) sur les 6 107 patients ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par périndopril, on a observé de l'hypotension chez 6 patients, de l'angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Les patients sous périndopril étaient plus nombreux à quitter l'étude pour des problèmes de toux, d'hypotension et d'autres intolérances comparés à ceux sous placebo, respectivement 6,0 % (n=366) contre 2,1 % (n=129).
 - La rubrique 5.1 a été mise à jour afin d'inclure les résultats de l'étude EUROPA comme suit:
Patients atteints de cardiopathie ischémique stable:
L'étude EUROPA était un essai clinique international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo d'une durée de 4 ans.
Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients de plus de 18 ans ont été randomisés pour recevoir soit le périndopril 8 mg (n=6 110), soit le placebo (n=6 108).
La population à l'étude présentait des signes avérés de cardiopathie ischémique, mais pas de signes cliniques avérés d'insuffisance cardiaque. Globalement, 90 % des patients avaient souffert d'un précédent infarctus du myocarde et/ou d'une précédente revascularisation coronarienne. La plupart des patients ont reçu le médicament à l'étude en plus du traitement conventionnel comprenant des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des agents normolipémiants et des bêta-bloquants.
Le critère principal d'efficacité était un critère composite incluant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque avec réanimation réussie. Le traitement par périndopril 8 mg une fois par jour a engendré une réduction absolue

significative pour le critère d'évaluation principal de 1,9 % (réduction du risque relatif (RRR) de 20 %, IC à 95 % [9,4 ; 28,6] – $p < 0,001$).

Chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, on a observé une réduction absolue de 2,2 % correspondant à un RRR de 22,4 % (IC à 95 % [12,0 ; 31,6] – $p < 0,001$) pour le critère d'évaluation principal par rapport au placebo.

- On n'a identifié aucun résultat indésirable pour la sécurité lié à l'extension de l'indication.
- le CHMP, en conséquence, a considéré le ratio bénéfice/risque pour l'extension susmentionnée de l'indication comme étant favorable.

Le CHMP a recommandé l'autorisation de la variation des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est présenté en Annexe III pour le Coversyl et les dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<COVERSYL et noms associés> 2 mg:
tert-butylamine de perindopril 2 mg, équivalent à 1,669 mg de perindopril

Chaque comprimé contient :
2 mg de tert-butylamine de perindopril, équivalent à 1,669 mg de perindopril
<[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

Maladie coronaire stable :
Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

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, en cas d'hypertension rénovasculaire, de déplétion hydrosodée, de décompensation cardiaque ou d'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 diurétique 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 non-épargneur de potassium et/ou 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 »).

Maladie coronaire stable :

Le traitement par <COVERSYL et noms associés> devra être initié à la dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 8 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 4 mg est bien tolérée. Les patients âgés recevront 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 4 mg une fois par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 8 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir le Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

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 :

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

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

* la clairance de dialyse du perindoprilate 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 perindopril, 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

Maladie coronaire stable :

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le perindopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

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 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 du perindopril 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 et noms associés> 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 et noms associés> 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-œdème :

Des angio-œdèmes 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, y compris <COVERSYL et noms associés> (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 rapportées 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 perindopril 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 perindopril 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 perindopril 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, le perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril et d'augmenter la posologie du perindopril 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 le perindopril. 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 du perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril.
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, bêta-bloquants, dérivés nitrés :

Le perindopril peut être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (utilisé comme thrombolytique), les 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.

Le perindopril 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 trimestre 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 perindopril 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 du perindopril 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 le perindopril 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 pancytopénie ont, très rarement, été rapportés. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rares 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.

Essais cliniques :

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6122 patients sous perindopril et 12 (0,2 %) des 6107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-oedème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous perindopril que sous placebo, respectivement 6% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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

Hypertension :

Le perindopril 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.

Le perindopril 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.

Le perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices du perindopril 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.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable :

L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous perindopril 8 mg (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le perindopril à la dose de 8 mg une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9% (Réduction du Risque Relatif de 20%, IC 95% [9,4 ; 28,6] - p<0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2% correspondant à un RRR de 22,4% (IC 95% [12,0 ; 31,6] - p<0,001) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption du perindopril 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 du perindopril absorbé est transformé en perindoprilate, le métabolite actif. En plus du perindoprilate actif, le perindopril produit cinq métabolites, tous inactifs.

La demi-vie plasmatique du perindopril est de 1 heure. Le pic de concentration plasmatique du perindoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliment diminuant la transformation en perindoprilate, 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 perindoprilate. La liaison aux protéines est faible (la liaison du perindoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine est inférieure à 30 %) mais elle est concentration-dépendante.

Le perindoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie de la fraction libre est d'environ 3 à 5 heures. La dissociation du perindoprilate 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 du perindopril n'est observée.

L'élimination du perindoprilate 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 perindoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques du perindopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de perindoprilate 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 du perindopril (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 MARCHÉ

<[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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<COVERSYL et noms associés> 4 mg :
tert-butylamine de perindopril 4 mg, équivalent à 3,338 mg de perindopril

Chaque comprimé contient :
4 mg de tert-butylamine de perindopril, équivalent à 3,338 mg de perindopril
<[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

Maladie coronaire stable :
Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

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, en cas d'hypertension rénovasculaire, de déplétion hydrosodée, de décompensation cardiaque ou d'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 diurétique 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 non-épargneur de potassium et/ou 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 »).

Maladie coronaire stable :

Le traitement par <COVERSYL et noms associés> devra être initié à la dose de 4 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 8 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 4 mg est bien tolérée. Les patients âgés recevront 2 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 4 mg une fois par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 8 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir le Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

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 :

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

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

* la clairance de dialyse du perindoprilate 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 perindopril, 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

Maladie coronaire stable :

Si un épisode d'angor instable (majeur ou non) se produit durant le premier mois de traitement par le perindopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

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 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 du perindopril 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 et noms associés> 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 et noms associés> 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-œdème :

Des angio-œdèmes 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, y compris <COVERSYL et noms associés> (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 rapportées 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 perindopril 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 perindopril 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 perindopril 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, le perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril et d'augmenter la posologie du perindopril 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 le perindopril. 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 du perindopril 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 du perindopril 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 du perindopril.
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, bêta-bloquants, dérivés nitrés :

Le perindopril peut être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (utilisé comme thrombolytique), les 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.

Le perindopril est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestre 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 perindopril 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 du perindopril 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 le perindopril 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 pancytopénie ont, très rarement, été rapportés. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rares 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.

Essais cliniques:

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6122 patients sous perindopril et 12 (0,2 %) des 6107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-oedème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous perindopril que sous placebo, respectivement 6% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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

Hypertension :

Le perindopril 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.

Le perindopril 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.

Le perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices du perindopril 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.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable :

L'étude clinique EUROPA, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a duré 4 ans.

Douze mille deux cent dix huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous perindopril 8 mg (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le perindopril à la dose de 8 mg une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9% (Réduction du Risque Relatif de 20%, IC 95% [9,4 ; 28,6] - p<0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2% correspondant à un RRR de 22,4% (IC 95% [12,0 ; 31,6] - p<0,001) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption du perindopril 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 du perindopril absorbé est transformé en perindoprilate, le métabolite actif. En plus du perindoprilate actif, le perindopril produit cinq métabolites, tous inactifs.

La demi-vie plasmatique du perindopril est de 1 heure. Le pic de concentration plasmatique du perindoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliment diminuant la transformation en perindoprilate, 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 perindoprilate. La liaison aux protéines est faible (la liaison du perindoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine est inférieure à 30 %) mais elle est concentration-dépendante.

Le perindoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie de la fraction libre est d'environ 3 à 5 heures. La dissociation du perindoprilate 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 du perindopril n'est observée.

L'élimination du perindoprilate 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 perindoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques du perindopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de perindoprilate 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 du perindopril (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 MARCHÉ

<[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