

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Coversyl 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Perindopril arginine.

Chaque comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine.

Excipient à effet notoire : 72,58 mg lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé vert clair en forme de bâtonnet, gravé avec  sur une face et sécable sur les 2 tranches. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée au profil du patient (voir rubrique 4.4) et à sa réponse tensionnelle.

Hypertension

Coversyl peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

La dose initiale recommandée est de 5 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 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale.

La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement.

Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec Coversyl, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion volémique et/ou sodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Coversyl (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par Coversyl devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de Coversyl 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 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (voir le tableau ci-dessous).

Insuffisance cardiaque symptomatique

Il est recommandé d'initier le traitement par Coversyl, généralement utilisé en association avec un diurétique non-épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. Si le médicament est toléré, la posologie peut être augmentée, après 2 semaines, à 5 mg en une prise 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 (voir rubrique 4.4).

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. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par Coversyl (voir rubrique 4.4).

Maladie coronaire stable

Le traitement par Coversyl devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée.

Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

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
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 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.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du perindopril chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation ne peut être donnée.

De ce fait, l'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Coversyl en une prise quotidienne le matin avant le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ;
- Antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IECA (voir rubrique 4.4) ;
- Angioedème héréditaire ou idiopathique ;
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- Association de Coversyl à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan. Coversyl ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5) ;
- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5) ;
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 IECA 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 volémique 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 (voir rubriques 4.5 et 4.8). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.8). 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 d'une solution de chlorure de sodium 9mg/mL (0.9%). 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 chez certains patients en insuffisance cardiaque congestive, 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 peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IECA, Coversyl 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 perindopril devra être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2) 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 (voir rubrique 4.8).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IECA 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 IECA. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension réno-vasculaire 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.

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 IECA. 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 chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypertension rénovasculaire

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

Hypersensibilité/Angioœdème

Des angioœdèmes du visage, 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 IECA, Coversyl inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Coversyl

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'angioœdème 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 patients ayant un antécédent d'angioœdème non lié à la prise d'un IECA sont sujets à un risque accru de faire un angioœdème sous IECA (voir rubrique 4.3).

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

L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioœdème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de la NEP (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angioœdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

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 IECA 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'IECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients sous IECA 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 IECA lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique

Les IECA 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 IECA qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IECA et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IECA. 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 procaïnamide, 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 (par exemple mal de gorge, fièvre).

Race

Les IECA provoquent un plus grand taux d'angioedème chez les patients de race noire. De même que pour les autres IECA, le perindopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les patients des autres races, 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 IECA. D'une façon caractéristique, la toux est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IECA 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 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 élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IECA, dont perindopril ; les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtèrene, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5).

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'IECA. (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium et de perindopril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

L'association de perindopril et de médicaments épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts contenant des sels de potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Grossesse

Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ne doit pas être initié pendant la grossesse. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par les IECA est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par les IECA doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Excipients

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une intolérance congénitale au galactose, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit total en lactase ne doivent pas prendre ce traitement.

Teneur en sodium

Coversyl contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

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

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

Médicaments augmentant le risque d'angioedème

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

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

Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec Coversyl 5 mg . Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IECA, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de Coversyl 5 mg avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées : (voir rubrique 4.3)

Aliskiren

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Traitements par circulation extra-corporelle

Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

Associations non recommandées : (voir rubrique 4.4)

Aliskiren

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Traitement associant un IECA avec un ARA II

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

Estramustine

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

Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride ...), potassium (sels)

Hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques cumulés).

L'association de perindopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est néanmoins indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.

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 IECA. L'utilisation de

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 (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi particulières

Antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux)

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Baclofène

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.

Diurétiques non-épargneurs de potassium

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

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

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

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

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

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

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

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

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) incluant l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS (p. ex. acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) peut réduire l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, et une élévation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations faisant l'objet d'autres précautions d'emploi

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de perindopril. L'utilisation concomitante de trinitrine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

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

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECA.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont rarement été signalées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate sodique) et un IECA (dont perindopril) de façon concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par IECA est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié.

Une exposition à un IECA pendant le deuxième et le troisième trimestre est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IECA pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée. Chez les enfants dont les mères ont reçu des IECA, la survenue d'une hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information concernant l'administration de Coversyl durant l'allaitement, l'administration de Coversyl n'est pas recommandée et des traitements alternatifs plus sûrs sont conseillés chez la femme qui allaite, spécialement lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Fertilité

Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

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

Coversyl n'a pas d'influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles consécutives à la baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier à l'initiation du traitement et lorsque le perindopril est associé à un autre traitement anti-hypertenseur.

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du perindopril correspond à celui des autres IECA:

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le perindopril sont : étourdissement, céphalée, paresthésie, vertige, troubles visuels, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, nausée, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie.

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du perindopril et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

<u>Classification MedDRA</u> <u>Système Organe Classe</u>	<u>Effets indésirables</u>	<u>Fréquence</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*
	Agranulocytose ou pancytopenie	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	Très rare
	Leucopénie/neutropénie	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Thrombocytopenie	Très rare
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare
Affections du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	Peu fréquent*
Affections psychiatriques	Dépression	Peu fréquent*
	Troubles de l'humeur	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent

	Etourdissement	Fréquent
	Vertige	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent
	Somnolence	Peu fréquent*
	Syncope	Peu fréquent*
	Confusion	Très rare
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*
	Tachycardie	Peu fréquent*
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Arythmie	Très rare
	Infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections vasculaires	Hypotension et effets liés à une hypotension	Fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*
	Bouffée congestive	Rare*
	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophile	Très rare
	Rhinite	Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent
	Constipation	Fréquent

	Diarrhée	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Vomissement	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare
Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Angioœdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*
	Pemphigoïde	Peu fréquent*
	Hyperhidrose	Peu fréquent
	Aggravation du psoriasis	Rare*
	Erythème multiforme	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent*
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Rare
	Anurie/oligurie	Rare*
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent*
	Malaise	Peu fréquent*
	Œdème périphérique	Peu fréquent*

	Fièvre	Peu fréquent*
Investigations	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*
	Elévation de la bilirubinémie	Rare
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	Peu fréquent*

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

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 6 122 patients sous perindopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un œdème 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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
 Division Vigilance
 Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
 E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
 ou Division de la pharmacie et des médicaments
 de la Direction de la santé
 Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0.9%). 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 (voir rubrique 4.4). 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

Classe Pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine (IECA) non associés, code ATC: C09AA04

Mécanisme d'action

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 IECA 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*.

Efficacité et sécurité cliniques

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.

Perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices de 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 IECA et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Insuffisance cardiaque

Perindopril 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 2,5 mg de perindopril arginine 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 8 mg perindopril tert-butylamine (équivalent à perindopril arginine 10 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 tert-butylamine à la dose de 8 mg (équivalent à perindopril arginine 10 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.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du perindopril n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Dans une étude clinique en ouvert, non comparative, 62 enfants hypertendus âgés de 2 à 15 ans et ayant un débit de filtration glomérulaire $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ont reçu du perindopril à la dose moyenne de 0.07 mg/kg.

La dose était adaptée pour chaque patient en fonction de son profil et de sa réponse tensionnelle jusqu'à une dose maximale de 0.135 mg/kg/jour.

59 patients ont terminé la phase initiale des 3 mois de traitement et 36 patients ont terminé la phase d'extension de l'étude, correspondant à un suivi d'au moins 24 mois (durée moyenne de l'étude : 44 mois).

La pression artérielle systolique et diastolique est restée stable de l'inclusion à la dernière évaluation chez les patients précédemment traités par d'autres traitements antihypertenseurs et a diminué chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antihypertenseurs.

Plus de 75% des enfants avaient une pression artérielle systolique et diastolique inférieure au 95ème percentile lors de leur dernière évaluation.

La sécurité d'emploi était conforme au profil de sécurité d'emploi connu du perindopril.

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et

contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Perindopril est une prodrogue. Vingt sept pour cent de la dose du perindopril administrée atteint la circulation sanguine en tant que métabolite actif, le perindoprilate. En plus du perindoprilate actif, perindopril est à l'origine de 5 autres métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du perindoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, perindopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de perindopril et son exposition plasmatique.

Distribution

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

Élimination

Le perindoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours.

Populations particulières

L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou 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 de 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de 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 IECA, 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. La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

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

Noyau :

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Maltodextrine

Silice colloïdale hydrophobe

Carboxyméthylamidon sodique (type A).

Pelliculage :

Glycérol

Hypromellose

Chlorophylline cuivrique

Macrogol 6000

Stéarate de magnésium

Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en polypropylène blanc avec un réducteur de débit en polyéthylène et un bouchon opaque blanc contenant un gel dessicant.

Boîte de 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 ou 2 piluliers de 30), 84 (84 ou 3 piluliers de 28), 90 (90 ou 3 piluliers de 30), 100 (100 ou 2 piluliers de 50), 120 (120 ou 4 piluliers de 30) ou 500 comprimés (500 ou 10 piluliers de 50).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

SERVIER BENELUX S.A.
Bd International 57
B – 1070 Bruxelles

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

Belgique
BE286124

Luxembourg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 0536/11041080
Numéro national 30 comprimés : 0406121
Numéro national 90 comprimés : 0406152

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

21.08.2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024