

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Liées au périndopril

- hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC
- antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC,
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

Liées à l'amlodipine

- hypotension sévère,
- hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine,
- Etat de choc, incluant choc cardiogénique,
- Obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique),
- Angor instable (sauf angor de Prinzmetal),
- Insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant les 28 premiers jours).

Liées à COVERAM

Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé.

- Hypersensibilité à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé.

Liées au périndopril

Mises en garde spéciales

Hypersensibilité/Angio-oedème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le périndopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut survenir à tout moment durant le traitement.

Dans de tels cas, COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau de la face et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être 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 et prolongée des symptômes.

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

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un 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'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (voir rubrique 4.8).

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

Des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une apherèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque apherèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Des cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation (par exemple, venin d'hyménoptère). Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement le traitement par IEC, mais elles sont cependant réapparues lors de la reprise accidentelle du traitement.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée.

Périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale.

Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation du périndopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection.

Grossesse

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

Précautions d'emploi

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux 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). Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé pendant le traitement par COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé. Les mêmes précautions sont nécessaires aux patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, 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.

Sténose de la valve mitrale et aortique /cardiomyopathie hypertrophique

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le péridopril doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche telles que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée (voir rubrique 4.2).

Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine est recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.8).

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 de l'artère rénale bilatérale ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par IEC, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Un risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale peut subvenir en cas d'hypertension rénovasculaire.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, en particulier en cas d'association du péridopril à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant 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 présentent une jaunisse ou une élévation importante des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et une surveillance médicale appropriée sera mise en place (voir rubrique 4.8).

Race

Un taux plus important d'angio-oedème a été observé chez les patients de race noire sous IEC.

Comme les autres IEC, l'efficacité du péridopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, compte tenu de la plus grande prévalence de taux faibles 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.

Chirurgie /anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé 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 IEC, dont périndopril. 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 ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine). 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. Si l'utilisation concomitante de périndopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée, en particulier pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5.).

Liées à l'amlodipine

Précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Comme avec tous les antagonistes calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients ayant une dégradation de la fonction hépatique. L'amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence et un contrôle étroit des enzymes hépatiques doit être réalisé.

Insuffisance cardiaque

L'amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants cardiaques.

Dans une étude à long terme (PRAISE-2), contrôlée versus placebo, réalisée avec l'amlodipine, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe (Classification NYHA, New York Heart Association Classification), des cas rapportés d'œdème pulmonaire ont été observés avec l'amlodipine; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque versus placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique 5.1) .

Liées à COVERAM

Les mises en gardes spéciales listées ci-dessus pour chacune des deux substances, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé.

Précautions d'emploi

Excipients

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

Interactions

L'utilisation concomitante de COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé avec du lithium, des diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium, ou avec le dantrolène n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5.).

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

Liées au périndopril

Associations déconseillées

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Les IEC diminuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent augmenter significativement la kaliémie et sont, par conséquent, déconseillés (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie avérée, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence et avec un contrôle fréquent du potassium sérique.

+ **Lithium**

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de perindopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie est recommandé (voir rubrique 4.4).

+ **Estramustine**

Risque d'augmentation des effets indésirables tels qu'oedèmes angioneurotiques (angio-oedème).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine \geq 3 g/jour**

L'administration d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

+ **Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants)**

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez les diabétiques traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue d'épisodes hypoglycémiques est très rare (il y a probablement une amélioration de la tolérance au glucose ayant pour conséquence une diminution des besoins en insuline).

Associations à prendre en compte

+ **Diurétiques**

Les patients sous diurétiques, et particulièrement ceux ayant une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une hypotension excessive après l'initiation d'un 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 et augmenter la posologie de perindopril progressivement.

+ **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

+ **Or**

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

Liées à l'amlodipine

Associations déconseillées

+ **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont observés après administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et du dantrolène doit être évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, *Hypericum perforatum*, agents anticonvulsivants comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne et la primidone)**

L'utilisation concomitante peut conduire à une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec les inducteurs du CYP3A4 et la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

+ **Inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole)**

L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine, et par conséquent ses effets indésirables. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec l'itraconazole ou le kétoconazole : la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ **Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol)**

Risque d'hypotension, de défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition d'effets inotropes négatifs). Un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Autres associations

En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des anti-acides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des AINS, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux.

En effet, des études d'interaction conduites avec certains médicaments, ont montré qu'ils ne modifiaient pas la pharmacocinétique de l'amlodipine :

L'utilisation concomitante de l'amlodipine et de la cimétidine ne modifie pas la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Quand le sildénafil et l'amlodipine sont utilisés en association, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre.

Jus de pamplemousse : l'utilisation concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec l'administration d'une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

De plus, des études d'interaction conduites avec certains médicaments ont montré que l'amlodipine n'avait pas d'influence sur leurs paramètres pharmacocinétiques :

- atorvastatine : l'utilisation concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'entraîne pas de variation significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine.
- digoxine : l'utilisation concomitante d'amlodipine et de digoxine ne modifie pas les taux plasmatiques ou la clairance rénale de la digoxine chez le volontaire sain.
- warfarine : chez des volontaires sains de sexe masculin, l'utilisation concomitante de l'amlodipine ne modifie pas significativement l'effet de la warfarine sur les temps de prothrombine. L'utilisation concomitante d'amlodipine et de warfarine ne modifie pas les temps de prothrombine et de warfarine.
- ciclosporine : des études pharmacocinétiques avec la ciclosporine ont démontré que l'amlodipine n'altérait pas significativement la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Baclofène**

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

Associations à prendre en compte

+ **Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs**

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs du perindopril et de l'amlodipine. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considéré avec prudence.

+ **Corticostéroïdes, tétracosactide**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticostéroïdes).

+ **Alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine)**

Majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

+ **Amifostine**

Risque de potentialisation de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine.

+ **Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques**

Majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

4.6. Grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est contre-indiqué pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est déconseillé pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

Liées au périndopril

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

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

Liées à l'amlodipine

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses n'indiquent pas que l'amlodipine et les autres inhibiteurs calciques présentent un effet nocif sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque de prolongation de l'accouchement.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Lié au périndopril

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du périndopril au cours de l'allaitement, le périndopril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Lié à l'amlodipine

L'excrétion d'amlodipine dans le lait maternel n'est pas démontrée. Les inhibiteurs calciques similaires, de type dihydropyridine, sont excrétés dans le lait maternel.

Par mesure de précaution, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement par l'amlodipine.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde pouvant affecter la reproduction ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques.

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques

Code ATC : C09BB04

Perindopril

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 kallikréine-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.

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.

Patients avec maladie coronarienne 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 tert-butylamine 8 mg (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 recevait 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 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.

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants:

L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable,

Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

Chez les patients angoreux, une prise quotidienne unique d'amlodipine augmente la durée de l'exercice total, le délai d'apparition de l'angor et le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm, et diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de trinitrate de glycéryl.

L'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Une étude randomisée en double aveugle de morbi-mortalité appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été conduite pour comparer les effets de nouvelles substances: l'amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).

Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal.

L'étude n'a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] $p=0,65$). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$)). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au périndopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine, ou à l'un des autres composants de COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé,
- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé, en début de grossesse, voir rubrique Grossesse et Allaitement)
- si vous avez déjà eu des symptômes tels que des sifflements respiratoires, un gonflement de la face ou de la langue, des démangeaisons intenses ou des éruptions cutanées sévères lors d'un traitement antérieur par IEC ou si un membre de votre famille a déjà eu ces symptômes quelles qu'en soient les circonstances (état appelé angio-œdème),
- si vous avez un choc cardiogénique (quand le cœur est incapable de fournir assez de sang à l'organisme), une sténose aortique (rétrécissement des principaux vaisseaux sanguins menant au cœur) ou une angine de poitrine instable (douleur thoracique pouvant apparaître au repos),
- si vous avez une hypotension sévère (pression artérielle très basse),
- si vous avez une insuffisance cardiaque après un infarctus aigu du myocarde, pendant les 28 premiers jours.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé :

Si vous êtes dans les cas suivants, prévenez votre médecin avant de prendre COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé

- cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère menant le sang au rein),
- tout autre problème cardiaque,

- problèmes hépatiques,
- problèmes rénaux ou si vous êtes dialysé,
- maladie du collagène vasculaire (maladie du tissu conjonctif) comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie,
- diabète,
- si vous suivez un régime pauvre en sel ou si vous utilisez un substitut de sel contenant du potassium (un bon équilibre du potassium dans le sang est indispensable),

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Informez également votre médecin ou le personnel médical que vous prenez COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé si vous :

- devez subir une anesthésie générale et/ou une intervention chirurgicale importante,
- avez souffert récemment de diarrhées ou de vomissements,
- devez subir une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (qui consiste à enlever du cholestérol de votre sang avec une machine),
- devez recevoir un traitement de désensibilisation pour réduire les effets d'une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé. COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

5. COMMENT CONSERVER COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié