

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril 3,395 mg
Sous forme de périndopril arginine 5,000 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient : 72,58 mg lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé vert clair en forme de bâtonnet, gravé  avec sur une face et sécable sur les 2 tranches.

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

Il est recommandé de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable en une prise quotidienne le matin avant le repas.

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

Hypertension artérielle

COVERSYL 5 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

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 5 mg, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée.

Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL 5 mg (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 (cf. 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. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (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 5 mg (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.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

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

Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	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 périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique

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

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au péridopril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC ;
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

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 péridopril, une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant la poursuite du traitement.

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique c'est à dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (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 à 9 mg/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 5 mg chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de COVERSYL 5 mg peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, COVERSYL 5 mg 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 péridopril 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 IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement par COVERSYL 5 mg.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque COVERSYL 5 mg 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 5 mg peut être nécessaire.

Patients hémodialysés

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

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de COVERSYL 5 mg chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypersensibilité/Angio-oedème

Des angio-oedèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, COVERSYL 5 mg inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, COVERSYL 5 mg doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'oedème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-oedème associé à un oedème 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'angio-oedème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-oedème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angio-oedème 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 angio-oedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-oedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Insuffisance hépatique

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

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

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

périndopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

Race

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

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

Toux

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

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, COVERSYL 5 mg 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 exemple : spironolactone, eplerenone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : 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 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'IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

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

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

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

Excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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).

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

Diurétiques

Les patients sous diurétiques, et particulièrement ceux ayant une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une forte hypotension après le début du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'initier le traitement par de faibles doses de périndopril et augmenter la posologie de périndopril progressivement.

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

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtère et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. De ce fait, l'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Si une utilisation concomitante est indiquée en cas d'hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué.

Lithium

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

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

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et 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.

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

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

Antidiabétiques

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

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques

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

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêta-bloquants, dérivés nitrés

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

Or

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de COVERSYL 5 mg au cours de l'allaitement, COVERSYL 5 mg 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.

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

COVERSYL n'affecte pas directement la vigilance, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients.

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

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, et des cas d'agranulocytose ou de pancytopénie, ont très rarement été rapportées. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Inconnu : hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Affections psychiatriques :

Peu fréquents: troubles de l'humeur ou du sommeil

Affections du système nerveux :

Fréquents: céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie

Très rarement : confusion

Affections oculaires :

Fréquents : troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquents: acouphène

Affections vasculaires :

Fréquent : hypotension et effets liés à l'hypotension

Très rare : accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Inconnu : vascularite

Affections cardiaques :

Très rares : arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquents : toux, dyspnée

Peu fréquents : bronchospasme

Très rares : pneumonie éosinophile, rhinite

Affections gastro-intestinales :

Fréquents: nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsia, diarrhée, constipation

Peu fréquents : sécheresse buccale

Très rares : pancréatite

Affections hépatobiliaires :

Très rares: hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : rash, prurit

Peu fréquents : angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4)

Très rare : érythème multiforme

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquents : crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : insuffisance rénale

Très rare : insuffisance rénale aiguë

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie

Peu fréquent : transpiration

Investigations :

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

Essais cliniques :

Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous périndopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le périndopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-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 périndopril que sous placebo, respectivement 6 % (n= 366) versus 2,1 % (n=129).

4.9. Surdosage

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

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution 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 périndopril 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 (IEC) non associés

Code ATC: C09AA04

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif.

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikreine-kinine locaux et circulant (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

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

Hypertension

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

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

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

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

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

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

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

Insuffisance cardiaque

Périndopril 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 péridopril 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 péridopril 8 mg (équivalent à péridopril 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 péridopril à la dose de 8 mg (équivalent à péridopril 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Péridopril est une prodrogue.

27 % de la dose administrée de péridopril sont retrouvés dans le compartiment sanguin sous forme de péridoprilate métabolite actif. En plus du péridoprilate actif, péridopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du péridoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

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

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de péridopril et sa concentration plasmatique.

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

Le péridoprilate 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.

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

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

Les cinétiques de péridopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de péridoprilate 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 péridopril (chez le rat et le singe), l'organe cible est le rein, où des dommages réversibles ont été observés.

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Novau: lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, silice colloïdale hydrophobe, carboxyméthylamidon sodique (type A).

Pelliculage: macrogol 6000, glycérol, hypromellose, chlorophylline cuivrique, 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 vert contenant un gel dessiccant.

Boîtes de 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 ou 2 piluliers de 30), 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 et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LES LABORATOIRES SERVIER

22 RUE GARNIER

92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

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

- 366 591-2 ou 34009 366 591 2 4 : 5 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 592-9 ou 34009 366 592 9 2 : 10 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 593-5 ou 34009 366 593 5 3 : 14 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 594-1 ou 34009 366 594 1 4 : 20 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 595-8 ou 34009 366 595 8 2 : 30 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 596-4 ou 34009 366 596 4 3 : 50 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 597-0 ou 34009 366 597 0 4 : 60 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 366 598-7 ou 34009 366 598 7 2 : 90 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 566 166-3 ou 34009 566 166 3 3 : 100 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 566 168-6 ou 34009 566 168 6 2 : 120 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).
- 566 169-2 ou 34009 566 169 2 3 : 500 comprimé(s) en pilulier (Polypropylène).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur et pilulier.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

Perindopril arginine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Périndopril 3,395 mg

Sous forme de périndopril arginine 5,000 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé sécable.

Boîte de 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 ou 2 piluliers de 30), 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).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Sans objet.

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

Titulaire

LES LABORATOIRES SERVIER
22, RUE GARNIER
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

Exploitant

LES LABORATOIRES SERVIER
22, RUE GARNIER
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

Fabricant

SANS OBJET

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Pilulier.

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

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

Perindopril arginine

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Boîtes de 5, 10, 14, 20, 30 ou 50.

6. AUTRES

LUN

MAR

MER

JEU

VEN

SAM

DIM

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable
Perindopril arginine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?
3. Comment prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Il agit en dilatant les vaisseaux sanguins, facilitant ainsi le travail du cœur pour expulser le sang dans les vaisseaux.

Indications thérapeutiques

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est utilisé dans :

- le traitement de l'hypertension artérielle,
- le traitement de l'insuffisance cardiaque (le cœur est incapable de fournir assez de sang pour satisfaire les besoins de l'organisme),
- la réduction du risque d'évènements cardiaques, tel que l'infarctus, chez les patients souffrant de maladie coronaire stable (le flux sanguin alimentant le cœur est réduit ou bloqué) et ayant un antécédent d'infarctus et/ou d'intervention visant à améliorer l'apport sanguin au cœur en dilatant les vaisseaux sanguins.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

- si vous êtes allergique au périndopril, à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou à l'un des autres composants du COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable,

- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois. Il est également préférable d'éviter de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable en début de grossesse (voir rubrique grossesse).
- si vous avez déjà eu des symptômes tels que des sifflements respiratoires, un brusque gonflement du visage ou de la langue, des démangeaisons intenses ou des éruptions cutanées sévères lors d'un traitement antérieur par IEC ou si vous avez déjà eu ces symptômes quelles qu'en soient les circonstances (angio-oedème).

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

Si vous êtes dans les cas suivants, prévenez votre médecin avant de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

- si vous avez une sténose aortique (rétrécissement de l'artère principale alimentant le cœur) ou une cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou une sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère rénale),
- si vous avez d'autres problèmes cardiaques,
- si vous avez une maladie du foie,
- si vous avez une maladie rénale ou si vous êtes sous dialyse,
- si vous souffrez d'une maladie du collagène (maladie du tissu conjonctif) comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie,
- si vous êtes diabétique,
- si vous suivez un régime hyposodé ou si vous utilisez un substitut de sel contenant du potassium,
- si vous devez subir une anesthésie et/ou une intervention chirurgicale importante,
- si vous devez subir une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (qui consiste à supprimer le cholestérol sanguin avec un appareil),
- si vous devez subir un traitement de désensibilisation pour réduire les effets d'une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes,
- si vous avez souffert récemment de diarrhées et de vomissements, ou si vous êtes déshydraté,
- si votre médecin vous a informé que vous souffriez d'une intolérance à certains sucres.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable 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).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Le traitement par COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable peut être affecté par d'autres médicaments :

- autres médicaments antihypertenseurs, incluant les diurétiques (médicaments augmentant la quantité d'urine produite par les reins),
- diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène, amiloride), suppléments potassiques ou substitut de sel contenant du potassium,
- lithium, utilisé pour traiter les psychoses maniaco-dépressives,
- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène) pour soulager la douleur ou de fortes doses d'aspirine,
- médicaments utilisés dans le traitement du diabète (comme l'insuline ou metformine),
- médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux comme la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, etc (antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques),
- immunosuppresseurs (médicaments diminuant le mécanisme de défense de l'organisme) utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes ou à la suite d'une transplantation chirurgicale (ciclosporine),
- vasodilatateurs incluant les dérivés nitrés (produits permettant de dilater les vaisseaux sanguins),
- héparine (médicament utilisé pour fluidifier le sang),
- allopurinol (traitement de la goutte),
- procaïnamide (traitement des battements cardiaques irréguliers),
- les traitements de l'hypotension artérielle, des collapsus ou de l'asthme (éphédrine, noradrénaline ou adrénaline).

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est conseillé de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable avant un repas.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable 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 COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable. COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable 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. COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable 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.

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

Sportifs

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable n'affecte pas la vigilance mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. Par conséquent, votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable contient du lactose monohydraté. Si votre médecin vous a informé que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude consultez votre médecin ou votre pharmacien. Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau, de préférence à la même heure chaque jour, le matin, avant le repas. Votre médecin décidera de la dose adaptée pour vous.

Les posologies habituelles sont les suivantes :

Hypertension artérielle : la dose usuelle initiale et la dose d'entretien est de 5 mg par jour. Après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour si nécessaire. La dose de 10 mg par jour est la dose maximale recommandée dans l'hypertension.

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, la dose usuelle initiale est de 2,5 mg par jour. Après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 5 mg par jour puis, si nécessaire, à 10 mg par jour.

Insuffisance cardiaque : la dose usuelle initiale est de 2,5 mg par jour. Après 2 semaines, la dose peut être augmentée à 5 mg par jour, qui est la dose maximale recommandée dans l'insuffisance cardiaque.

Maladie coronaire stable : la dose usuelle initiale est de 5 mg par jour. Après 2 semaines, cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour, qui est la dose maximale recommandée dans cette indication.

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, la dose usuelle initiale est de 2,5 mg par jour. Après une semaine, cette dose peut être augmentée à 5 mg par jour puis à 10 mg par jour, la semaine suivante.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement l'hôpital le plus proche ou votre médecin. L'évènement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension pouvant se traduire par des vertiges ou des étourdissements. Si cela se produit, allongez vous, jambes relevées.

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

Si vous oubliez de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

Il est important de prendre votre médicament chaque jour car un traitement régulier est plus efficace. Cependant, si vous avez oublié de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable, le jour suivant reprenez simplement votre traitement comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

Le traitement par COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable étant généralement un traitement de longue durée, vous devez demander conseil à votre médecin avant de l'interrompre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Arrêtez de prendre COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des effets secondaires graves suivants:

- gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer,
- vertige sévère ou évanouissement,
- battements du cœur inhabituellement rapides ou irréguliers.

Par ordre décroissant de fréquence, les effets secondaires peuvent inclure :

- Fréquent (<1/10, >1/100): maux de tête, malaises, vertiges, sensations de picotements et de fourmillements, troubles visuels, sifflement et bourdonnement d'oreille, étourdissements dus à l'hypotension, toux sèche, difficulté respiratoire, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation), réactions allergiques (comme des éruptions cutanées, démangeaisons), crampes musculaires, fatigue.
- Peu fréquent (<1/100, >1/1000) : troubles de l'humeur, troubles du sommeil, gêne respiratoire (poitrine oppressée, sifflements respiratoires et manque de souffle), bouche sèche, angio-œdème, problèmes rénaux, impuissance, transpiration.
- Très rarement (<1/10000) : confusion, troubles cardiovasculaires (battements irréguliers du cœur, angine de poitrine, infarctus, accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (un type rare de pneumonie), rhinite (nez bouché ou nez qui coule), érythème multiforme, troubles du pancréas ou du foie, modifications des examens sanguins.
- Chez les patients diabétiques, une hypoglycémie (faible taux sanguin de sucre) peut survenir,

- Des cas de vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ont été rapportés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable ?

La substance active est:

Périndopril 3,395 mg
Sous forme de périndopril arginine 5,000 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Les autres composants sont:

Noyau: lactose monohydraté, stéarate de magnésium, maltodextrine, silice colloïdale hydrophobe, carboxyméthylamidon sodique (type A).

Pelliculage: macrogol 6000, glycérol, hypromellose, chlorophylline cuivrique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé vert clair en forme de bâtonnet, gravé avec  sur une face et sécable sur les 2 tranches, en boîte de 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 ou 2 piluliers de 30), 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.

Ce médicament appartient à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

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

LES LABORATOIRES SERVIER
22, RUE GARNIER
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

Exploitant

LES LABORATOIRES SERVIER
22, RUE GARNIER
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

Fabricant

LES LABORATOIRES SERVIER
INDUSTRIE 905, ROUTE DE SARAN
45520 GIDY
ou

SERVIER IRELAND INDUSTRIES LTD
GOREY ROAD,
ARKLOW, CO. WICKLOW
IRLANDE
ou

ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.
UL. ANNOPOL 6B
03-236 WARSZAWA
POLOGNE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.