

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

Voie orale.

Un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial.

Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de COVERAM peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

Populations particulières

Insuffisant rénal et sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2)

L'élimination de périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

COVERAM peut être administré chez les patients avec une Clcr \geq 60ml/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr < 60ml/min. Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée.

L'amlodipine utilisée à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés ou les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution. Les changements de concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée donc la dose doit être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose efficace la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour déterminer la dose optimale de départ et la dose d'entretien des patients atteints d'insuffisance hépatique, les patients doivent être individuellement traités à l'aide de l'association libre d'amlodipine et de périndopril. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

COVERAM ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance du périndopril et de l'amlodipine, en association, n'ont pas été établies.

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 (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Liées à l'amlodipine

- hypotension sévère,
- hypersensibilité à l'amlodipine ou aux dérivés de la dihydropyridine,
- état de choc, incluant choc cardiogénique,
- obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique),
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

Liées à COVERAM

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

- 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.

Liées au périndopril

Mises en garde spéciales

- Hypersensibilité/Angio-œdème

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 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 aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

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

- 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.

Le 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 (exemple mal de gorge, fièvre).

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. 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 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 normalisation de 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 périndopril 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 fait partie des examens de routine 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 survenir 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 périndopril 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).

- Particularités ethniques

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

Comme les autres IEC, l'efficacité du périndopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, 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 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 le 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, triamtère, 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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

- Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

- Utilisation chez les sujets âgés

Chez le sujet âgé, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques de l'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

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.

Précautions d'emploi

- Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

- Interactions

L'utilisation concomitante de COVERAM 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 :**

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par le périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamterène et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. De ce fait, l'association du 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 de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de périndopril 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 que œdèmes angioneurotiques (angio-œdème).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide 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.

- + **Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes) :**

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 hypoglycémiantes. 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 du périndopril 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 le périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'amlodipine

Associations déconseillées

Dantrolène (perfusion) :

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

+ Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

Associations à prendre en compte

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Autres associations

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine, la warfarine ou la ciclosporine.

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Liées au COVERAM

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 péridopril 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 considérée 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 est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. COVERAM est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

COVERAM 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 péridopril

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

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Lié au péridopril

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du péridopril au cours de l'allaitement, le péridopril 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

Il n'a pas été établi si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

Fertilité

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de COVERAM sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, une lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le périndopril ou l'amlodipine pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Thrombocytopenie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Très rare	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare	-
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Inconnu
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-
	Changement d'humeur (y compris anxiété)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent
	Confusion	Rare	Très rare
Affections du système nerveux	Somnolence (en particulier au début du traitement)	Fréquent	-
	Étourdissements (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Céphalées (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
	Hypoesthésie	Peu fréquent	-
	Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent
	Syncope	Peu fréquent	-
	Hypertonie	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-
	Vertiges	-	Fréquent
Affections oculaires	Troubles de la vision (y compris diplopie)	Peu fréquent	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent	-
	Angor	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
Affections vasculaires	Flush	Fréquent	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Vascularite	Très rare	Inconnu
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent	Fréquent
	Rhinite	Peu fréquent	Très rare
	Toux	Très rare	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophile	-	Très rare
Affections gastro-intestinales	Hyperplasie gingivale	Très rare	-
	Douleurs abdominales, nausées	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent
	Troubles du transit intestinal	Peu fréquent	-
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
	Diarrhée, constipation	Peu fréquent	Fréquent
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Gastrite	Très rare	-
Affections hépatobiliaires	Hépatite, ictère	Très rare	-
	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Elévation des enzymes hépatiques (évoquant généralement une cholestase)	Très rare	-

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Œdème de Quincke	Très rare	-
	Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	Très rare	Peu fréquent
	Erythème multiforme	Très rare	Très rare
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-
	Hyperhydrose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent
	Rash, exanthème	Peu fréquent	Fréquent
	Urticaire	Très rare	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-
	Dermite exfoliante	Très rare	-
Photosensibilité	Très rare	-	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Œdème des chevilles	Fréquent	-
	Arthralgie, myalgie	Peu fréquent	-
	Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent
	Douleurs dorsales	Peu fréquent	-
Affections du rein et des voies urinaires	Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème,	Fréquent	-
	Fatigue	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-
	Asthénie	Peu fréquent	Fréquent
	Douleurs	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent	-
Investigations	Augmentation du poids, diminution du poids	Peu fréquent	-
	Élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques	-	Rare
	Augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4)	-	Inconnu

Information supplémentaire liée à l'amlodipine

Des cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr

4.9. Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de COVERAM chez l'homme.

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

Symptômes : Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès, ont été rapportées.

Traitement : Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres inférieurs et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

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

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (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) et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB04.

Périndopril

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 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 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 du périndopril 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 périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril 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 du périndopril tert-butylamine à la dose de 8 mg (équivalent à périndopril 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 artéioles 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 artéioles 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 d'amlodipine 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.

Patients atteints de coronaropathies :

L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo chez 1997 patients - Comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thromboses (étude CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg et 655 ont reçu le placebo en complément

d'un traitement standard par les statines, les β -bloquants, les diurétiques et l'aspirine, pendant 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1.

Les résultats indiquent que le traitement par amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez des patients atteints de coronaropathies.

Taux d'événements cardio-vasculaires, nombre (%)				Amlodipine vs. placebo	
Critères d'évaluation	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (95%)	Valeurs de p
Critère principal évènements indésirables cardio-vasculaires	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
Composants individuels					
Revascularisation coronaire	78 (11.8)	103	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalisation pour angor	51 (7.7)	(15.7) 84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
IDM non fatal	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
AVC ou AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Mortalité cardio-vasculaire	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalisation pour ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Abréviations : ICC, Insuffisance cardiaque congestive ; IC, Intervalle de confiance ; IDM, Infarctus du myocarde ; AIT, Accident ischémique transitoire ; AVC, Accident vasculaire cérébral.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque :

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III à IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

Etude sur le traitement préventif de la crise cardiaque (ALLHAT) :

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% IC (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% IC [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% IC [0,89-1,02] p=0,20).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le taux et le degré d'absorption du périndopril et de l'amlodipine contenus dans COVERAM ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

Périndopril

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

Le périndopril est une prodrogue. La biodisponibilité du périndoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

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

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

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

Le périndoprilate 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 périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux (voir rubrique 4.2). Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

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

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Amlodipine

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Utilisation chez le sujet âgé : le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont été conformes aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

Utilisation chez le patient insuffisant hépatique : Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration de l'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60%.

5.3. Données de sécurité préclinique

Périndopril

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

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

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

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

Amlodipine

Reprotoxicité :

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérogène et mutagène :

Des rats et des souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais pas pour le rat.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

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 MARCHÉ

Non modifié

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

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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 périmopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à l'amlodipine ou aux autres inhibiteurs calciques, 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 rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (une affection dans laquelle votre cœur est incapable de fournir assez de sang à l'organisme),
- si vous avez une pression artérielle très basse (hypotension),
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.

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),
- insuffisance cardiaque,

- augmentation sévère de la pression artérielle (crise hypertensive),
- 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),
- si vous êtes une personne âgée et votre dose a besoin d'être augmentée.

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.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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.

Vous devez éviter de prendre COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé avec :

- du lithium (utilisé pour traiter les troubles maniaques ou la dépression),
- l'estramustine (utilisé dans le traitement de certains types de cancer),
- des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtérène), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium.

Le traitement par COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé peut être affecté par d'autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin du fait de précautions d'emploi particulières :

- autres médicaments pour traiter l'hypertension, incluant les diurétiques (médicaments qui augmentent la quantité d'urine produite par les reins),
- anti-inflammatoires non-stéroïdiens (ex. : ibuprofène) pour soulager la douleur ou dose élevée d'aspirine,
- médicaments pour traiter le diabète (telle que l'insuline),
- médicaments pour traiter des troubles mentaux tels que dépression, anxiété, schizophrénie, (ex. : antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques),
- immunosuppresseurs (médicaments diminuant le mécanisme de défense de l'organisme) utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes ou suite à une transplantation chirurgicale (ex. : ciclosporine),
- allopurinol (pour le traitement de la goutte),
- procaïnamide (pour le traitement de battements cardiaques irréguliers),
- vasodilatateurs incluant les dérivés nitrés (produits permettant de dilater les vaisseaux sanguins),
- héparine (médicament utilisé pour fluidifier le sang),

- éphédrine, noradrénaline ou adrénaline (traitements de l'hypotension artérielle, de l'état de choc ou de l'asthme),
- baclofène ou dantrolène (perfusion) utilisés pour traiter la raideur musculaire survenant notamment lors de scléroses multiples ; le dantrolène est aussi utilisé pour traiter l'hyperthermie maligne pendant une anesthésie (symptômes incluant une forte fièvre et une raideur musculaire),
- certains antibiotiques tels que la rifampicine, l'érythromycine, la clarythromycine,
- antiépileptiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne, la primidone,
- itraconazole, kétoconazole (médicaments utilisés pour traiter une infection due à un champignon microscopique),
- alpha-bloquants utilisés pour le traitement de la prostate hypertrophiée tels que prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine,
- amifostine (utilisée pour prévenir ou réduire les effets secondaires causés par d'autres médicaments ou lors d'une radiothérapie utilisée pour traiter le cancer),
- corticostéroïdes (utilisés pour traiter divers troubles dont l'asthme sévère et la polyarthrite rhumatoïde),
- les sels d'or, en particulier par voie intraveineuse (utilisés pour traiter les symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde),
- le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir (appelés inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter l'infection par le VIH).

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est conseillé de prendre COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé avant un repas.

Le jus de pamplemousse et le pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes traitées par COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé. Cela est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines de l'ingrédient actif, l'amlodipine, ce qui peut entraîner une augmentation imprévisible de l'effet hypotenseur de COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Si avec le traitement, vous ne vous sentez pas bien, si vous avez la tête qui tourne, si vous vous sentez faible ou fatigué, ou si vous présentez des maux de tête, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines et contactez votre médecin immédiatement.

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

Comme tous les médicaments, COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez tout de suite votre médecin :

- respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficulté respiratoire,
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres,
- gonflement de la langue et de la gorge, entraînant de grandes difficultés respiratoires,
- réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) ou autres réactions allergiques,
- vertiges ou étourdissements sévères,
- crise cardiaque, battements du cœur inhabituellement rapides ou anormaux,
- inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise.

Les effets indésirables fréquents suivants ont été rapportés. Si l'un de ces effets devient gênant ou s'il **dure plus d'une semaine**, vous devez **contacter votre médecin**.

- Effets indésirables fréquents (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 10 mais chez plus de 1 utilisateur sur 100) : maux de tête, étourdissements, somnolence (en particulier au début du traitement), vertiges, sensation d'engourdissement ou de fourmillement dans les membres, troubles de la vision (y compris vision double), acouphènes (sensation de bruit dans les oreilles), palpitations (conscience de vos battements cardiaques), flush, étourdissement dû à une baisse de pression artérielle, toux, essoufflement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation, réactions allergiques (telles que éruptions cutanées, démangeaisons), crampes musculaires, fatigue, faiblesse, gonflement des chevilles (œdème),

D'autres effets indésirables figurant sur la liste suivante ont été rapportés. Si vous ressentez l'un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

- Effets indésirables peu fréquents (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 100 mais chez plus de 1 utilisateur sur 1000) : changements d'humeur, anxiété, dépression, insomnie, troubles du sommeil, tremblements, perte de conscience, perte de la sensation de douleur, rhinite (nez bouché ou qui coule), perturbations du transit intestinal, perte des cheveux, taches rouges sur la peau, changement de coloration de la peau, douleurs dorsales, musculaires ou articulaires, douleurs thoraciques, difficultés pour uriner, augmentation du besoin d'uriner la nuit, augmentation du nombre de mictions, douleurs, sensation de malaise, bronchospasme (sensation de resserrement dans la poitrine, souffle bruyant et court), bouche sèche, angio-œdème (symptômes tels que sifflement respiratoire, gonflement de la face et de la langue), problèmes rénaux, impuissance, augmentation de la transpiration, gêne ou développement des seins chez l'homme, prise ou perte de poids,
- Effets indésirables rares (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 1000 mais chez plus de 1 utilisateur sur 10000) : confusion.

- Effets indésirables très rares (survenue chez moins de 1 utilisateur sur 10000) : troubles cardiovasculaires (battements cardiaques irréguliers, angine de poitrine, attaque cardiaque et accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (une forme rare de pneumonie), gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires, réactions cutanées sévères notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson), érythème multiforme (éruption cutanée débutant souvent par des taches rouges et des démangeaisons sur le visage, les bras ou les jambes), sensibilité à la lumière, troubles sanguins, inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise, anomalies de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau (ictère), élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales, ballonnement abdominal (gastrite), troubles des nerfs entraînant une faiblesse, des fourmillements ou un engourdissement (augmentation de la tension des muscles), vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins), gonflement des gencives, augmentation du sucre dans le sang (hyperglycémie).
- Les effets indésirables suivants ont également été rapportés chez les patients traités par COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé : hypoglycémie (très faible taux de sucre dans le sang), troubles combinant de la rigidité, des tremblements, et/ou des troubles du mouvement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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