

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**COVERSYL ARGININE 5 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril..... 3,395 mg

Sous forme de périndopril arginine..... 5,000 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : 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

#### Posologie

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

#### Hypertension artérielle

COVERSYL ARGININE 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 ARGININE, 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 ARGININE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par COVERSYL ARGININE devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La

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

### **Maladie coronaire stable**

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

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

La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée.

### **Populations particulières**

#### **Patients insuffisants rénaux**

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

**Tableau 1 : adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale**

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg les jours de dialyse

\* la clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse.

#### **Patients insuffisants hépatiques**

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

#### **Population pédiatrique**

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans). De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

#### **Mode d'administration**

Voie orale

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

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 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.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).
- Utilisation concomitante de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### 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 ARGININE 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 ARGININE peut être nécessaire.

#### **Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique**

Comme avec les autres IEC, COVERSYL ARGININE 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 ARGININE.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque COVERSYL ARGININE 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 ARGININE 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 ARGININE chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

### **Hypersensibilité/Angio-œdème**

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

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angio-œdème 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-œdème 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-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)**

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

### **Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Particularités ethniques**

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs.

De même que pour les autres IEC, le péridopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, 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 ARGININE 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 péridopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtèrene, 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 du lithium et de péridopril 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 péridopril 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).

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

Il a été rapporté chez des individus à risque, des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et de modification de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), en particulier lors d'associations avec des médicaments affectant le SRAA. Le double blocage du SRAA associant un IEC avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou avec l'aliskiren, n'est donc pas recommandé.

L'association avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### **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).

### **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).

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

### **Médicaments entraînant une hyperkaliémie**

Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

+ Aliskiren

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

### **Associations non recommandées (voir rubrique 4.4)**

+ Aliskiren

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

+ Traitement associant un IEC avec un ARA II

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

+ Estramustine

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

+ Diurétiques épargneurs de potassium (ex : spironolactone, triamtère, amiloride...), potassium (sels)

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

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

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des 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).

### **Associations déconseillées**

+ Antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux)

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

+ Baclofène

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

+ Diurétiques non-épargneurs de potassium

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

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

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

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

+ Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12.5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

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

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

+ Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine  $\geq 3$  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.

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ 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.

+ Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Augmentation du risque d'angio-œdème imputable à la diminution de l'activité de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) causée par la gliptine, chez les patients co-traités avec un IEC.

+ 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.

+ 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 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (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<sup>ème</sup> 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 ARGININE au cours de l'allaitement, COVERSYL ARGININE 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.

### Fécondité

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

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

COVERSYL ARGININE 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

### a. Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du péridopril correspond à celui des autres IEC.

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

### b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du péridopril 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).

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*
	Agranulocytose ou pancytopenie	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de	Très rare



	l'hématocrite	
	Leucopénie/neutropénie	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Thrombocytopénie	Très rare
<b>Affections du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	Peu fréquent*
<b>Affections psychiatriques</b>	Troubles de l'humeur	Peu fréquent
	Trouble du sommeil	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Fréquent
	Etourdissement	Fréquent
	Vertige	Fréquent
	Paresthésie	Fréquent
	Somnolence	Peu fréquent*
	Syncope	Peu fréquent*
	Confusion	Très rare
<b>Affections oculaires</b>	Troubles visuels	Fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphène	Fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent*
	Tachycardie	Peu fréquent*
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare
	Arythmie	Très rare
	Infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension et effets liés à une hypotension	Fréquent
	Vascularite	Peu fréquent*
	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des	Très rare

	patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare
	Rhinite	Très rare
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Vomissement	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Pancréatite	Très rare
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Très rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Prurit	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
	Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*
	Pemphigoïde	Peu fréquent*
	Hyperhidrose	Peu fréquent
	Erythème multiforme	Très rare
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Crampes musculaires	Fréquent
	Arthralgie	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	Très rare

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Impuissance	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent*
	Malaise	Peu fréquent*
	Œdème périphérique	Peu fréquent*
	Fièvre	Peu fréquent*
<b>Investigations</b>	Elévation de la bilirubinémie	Rare
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare
	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*
	Augmentation de la créatinine plasmatique	Peu fréquent*
<b>Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention</b>	Chute	Peu fréquent*

\* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).

### **Essais cliniques**

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### **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 périmdopril 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**

#### Mécanisme d'action

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*.

#### Efficacité clinique et sécurité d'emploi

##### **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 hrs après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 hrs : 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**

Le 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 périndopril arginine aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

##### **Patients atteints d'une maladie coronaire stable**

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

Douze mille deux cent dix huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril 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 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 périndopril 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.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

Périndopril est une prodrogue.

27 % de la dose administrée de périndopril est retrouvé dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 hrs.

La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, périndopril arginine 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 périndopril et sa concentration plasmatique.

### Distribution

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, et est concentration-dépendante.

### Élimination

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

### Population particulière

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

Les cinétiques de 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).

## 5.3. Données de sécurité préclinique

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. La fécondité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

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

Pelliculage : 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.

Conditions de conservation : en dessous de 30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

Boîtes de 30 comprimés.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**LES LABORATOIRES SERVIER - FRANCE**

## **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**08/2013**