

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COVERAM 5 mg/5 mg, comprimé

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé

COVERAM 10 mg/5 mg, comprimé

COVERAM 10 mg/10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

COVERAM 5 mg/5 mg, comprimé : Un comprimé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 6,935 mg d'amlodipine bésilate soit 5 mg d'amlodipine.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé : Un comprimé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 13,870 mg d'amlodipine bésilate soit 10 mg d'amlodipine.

COVERAM 10 mg/5 mg, comprimé : Un comprimé contient 6,790 mg de perindopril soit 10 mg de perindopril arginine et 6,935 mg d'amlodipine bésilate soit 5 mg d'amlodipine.


COVERAM 10 mg/10 mg, comprimé : Un comprimé contient 6,790 mg de perindopril soit 10 mg de perindopril arginine et 13,870 mg d'amlodipine bésilate soit 10 mg d'amlodipine.


Excipient : lactose monohydraté


Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.


3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

COVERAM 5 mg/5 mg, comprimé : Blanc, en forme de bâtonnet gravé avec 5/5 sur une face et  sur l'autre face.

COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé : Blanc, en forme de carré gravé avec 5/10 sur une face et  sur l'autre face.

COVERAM 10 mg/5 mg, comprimé : Blanc, en forme de triangle gravé avec 10/5 sur une face et  sur l'autre face.

COVERAM 10 mg/10 mg, comprimé : Blanc, rond gravé avec 10/10 sur une face et  sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

COVERAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périmdopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

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, comprimé 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 périmdoprilate 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, comprimé 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 posologies recommandées ne sont pas établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatiques légère à modérée. La posologie doit donc 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 initiale optimale 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, comprimé ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de périndopril et 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,
- Etat 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 Périndopril arginine/Amlodipine.

- 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, comprimé

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, comprimé doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau

de la face et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.

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

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

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (voir rubrique 4.8).

Réactions anaphylactoïdes pendant une 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.

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, comprimé. Les mêmes précautions sont nécessaires aux patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension se produit, 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 subvenir en cas d'hypertension rénovasculaire.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, en particulier en cas d'association du 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).

Race

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

Comme les autres IEC, l'efficacité du périndopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, compte-tenu de la plus grande prévalence de taux faibles de rénine dans ce type de population.

Toux

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

Chirurgie /anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, COVERAM, comprimé peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de périndopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques

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

Liées à l'amlodipine

Précautions d'emploi

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 long-terme contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (des 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 altération de la fonction 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 peuvent être nécessaires 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 dans l'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, comprimé.

Précautions d'emploi

Excipients

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

Interactions

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

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

Liées au périndopril

Associations déconseillées

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

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtérène 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 oedèmes angioneurotiques (angio-oedème).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine ≥ 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 hypoglycémiants) :

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

Associations à prendre en compte

Diurétiques :

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

Sympathomimétiques :

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Or :

Des réactions nitroïdes (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 périndopril) de façon concomitante.

Liées à l'amlodipine

Associations déconseillées

Dantrolène (perfusion) :

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association à une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie 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 clarythromycine, le vérapamil ou le diltazem) peut entraîner 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 périndopril et de l'amlodipine. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considéré avec prudence.

Corticostéroïdes, tétracosactide :

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

Alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) :

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

Amifostine :

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

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques :

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

4.6. Grossesse et allaitement

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

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

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

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

Liées à l'amlodipine

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 périndopril

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

Lié à l'amlodipine

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 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 du spermatozoïde 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, comprimé 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 péridopril ou 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	Perindopril
Affections hématalogiques et du système lymphatique	Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Thrombocytopénie (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	-
	Etourdissements (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Céphalées (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-
	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

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Perindopril
	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 frequent	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 cholestases)	Très rare	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Oedème de Quincke	Très rare	-
	Angio-oedème 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	

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Perindopril
	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	Oedème,	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.

4.9. Surdosage

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

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

Symptôme : 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 à l'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 2 hrs après l'administration d'amlodipine 10mg 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 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.

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.

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 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 artérols 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 artérols coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 hrs. 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 d'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.

Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT					
Taux d'événements cardio-vasculaires, nombre (%)				Amlodipine vs. placebo	
Critères d'évaluation	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (95%)	Valeurs de p
Critère principal	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003

évènements indésirables cardio-vasculaires					
Composants individuels					
Revascularisation coronaire	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalisation pour angor	51 (7.7)	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 classes NYHA II-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 classes NYHA III-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 associé 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% CI (0,90-1,07) p=0,65). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Péridopril

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

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

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

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

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

Le péridoprilate 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.

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

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

Amlodipine

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 hrs 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 hrs 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 a été conforme 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 d'amlodipine chez les sujets 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

Toxicité de reproduction :

Des études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise à 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 10mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez les hommes basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatique 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.

Potentiel cancérigène et mutagène :

Des rats et les 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 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 les souris mais pas pour les rats.

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

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), Silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470B)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés en pilulier en polypropylène équipé d'un réducteur de débit en polyéthylène de basse densité et un bouchon opaque blanc en polyéthylène de basse densité contenant un gel dessiccant.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LES LABORATOIRES SERVIER
FRANCE

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2012