

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**COVERSYL**®

Perindopril erbumine

Comprimés, 2 mg, 4 mg et 8 mg, Orale

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Servier Canada Inc.
3224, avenue Jean-Béraud
Bureau 270
Laval (Québec) H7T 2S4
Canada

Date d'approbation initiale :
6 juillet 1994

Date de révision :
21 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264109

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	10/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (<18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (>65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants(<18 ans)	18
7.1.4 Personnes âgées (>65 ans).....	18
7.1.5 Patients diabétiques	19
7.1.6 Patients avec une insuffisance hépatique	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20

8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	19
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (<1%).....	23
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		38
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	38
14	ESSAIS CLINIQUES.....	38
14.1	Essais cliniques par indication	38
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		63

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COVERSYL® (perindopril erbumine) est indiqué pour :

- Hypertension
 - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques de type thiazidique.
 - L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée pour traiter cette affection.
 - L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® administré en concomitance avec des agents antihypertenseurs, autres que l'amlodipine et les diurétiques de type thiazidique, n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque congestive
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, généralement en association avec les diurétiques, et lorsqu'approprié, un glycoside digitalique. Le traitement doit être débuté sous stricte surveillance médicale. L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® n'ont pas été démontrées chez les patients de catégorie IV selon la classification du « New York Heart Association (NYHA) ».
- Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable
 - La réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable.

Il a été démontré que COVERSYL® réduisait le risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'arrêt cardiaque chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée et de maladie coronarienne stable, ou chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (datant de plus de 3 mois) et une maladie coronarienne stable, y compris les patients ayant subi une revascularisation antérieure, lorsqu'il est administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.1 Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées (>65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences significatives entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (>65 ans) et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le perindopril erbumine est contre-indiqué chez :

- Les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème héréditaire / idiopathique ou d'angio-œdème lié à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités](#)).
- Les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Femmes enceintes](#)).
- Les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Allaitement](#)).
- Les patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car COVERSYL® contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Sensibilité/Résistance](#)).
- En association avec le sacubitril/ valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème. Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril / valsartan avant de commencer à prendre COVERSYL®.
- Les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, incluant COVERSYL®, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) et Rénal](#), ainsi que [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- Les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.**
- **Lorsque la grossesse est détectée, le traitement par COVERSYL® doit être interrompu le plus tôt possible.**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie de COVERSYL® (perindopril erbumine) doit être adaptée à chaque cas et un ajustement est nécessaire chez les patients âgés et dans le cas d'une insuffisance rénale.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Hypertension

Avant d'initier le traitement, on doit tenir compte des traitements antihypertenseurs récents, de l'importance de l'hypertension et de la restriction sodée. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres médicaments antihypertenseurs administrés avec COVERSYL®. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit la biodisponibilité du perindoprilate.

Monothérapie

La dose initiale recommandée de COVERSYL®, chez les patients non traités par diurétiques, est de 4 mg une fois par jour. Il convient d'adapter la posologie selon la réponse tensionnelle, en respectant habituellement des intervalles d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 4 à 8 mg par jour, administrée en une seule prise par jour. Aucune baisse supplémentaire de la pression artérielle n'a été observée après l'administration de doses supérieures à 8 mg par jour.

Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la pression artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur 24 heures. Si ce n'est pas le cas, l'administration de la dose quotidienne en 2 prises fractionnées ou une augmentation de la dose doit être envisagée. Si la pression artérielle n'est pas maîtrisée avec COVERSYL® seul, un diurétique peut être ajouté. Suite à l'ajout d'un diurétique, une diminution de la dose de COVERSYL® peut être possible.

Traitement diurétique concomitant

Une hypotension symptomatique peut survenir occasionnellement après la prise de la dose initiale de COVERSYL® et est plus probable chez les patients déjà traités par diurétique. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2 ou 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL® afin de réduire le risque d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Si le traitement diurétique ne peut être interrompu, une dose initiale de 2 mg de COVERSYL® devra être utilisée, accompagnée d'une étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que la pression artérielle soit stabilisée. La posologie de COVERSYL® doit ensuite être ajustée jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, le traitement devra être instauré à une dose de 2 mg administrée le matin. Si nécessaire, après un mois de traitement, cette dose peut être augmentée à 4 mg par jour, puis à 8 mg, administrée en une ou deux prises, selon la fonction rénale du patient.

Insuffisance cardiaque congestive

COVERSYL® est généralement utilisé conjointement à un diurétique et, lorsqu'approprié, un glycoside digitalique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Le traitement doit être initié sous stricte surveillance médicale. La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées, à la fois avant et pendant le traitement avec le perindopril, parce que des cas d'hypotension sévère et,

plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive, ont été rapportés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'instauration du traitement nécessite la prise en compte de tout traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée sévère. Si possible, la dose de diurétique doit être diminuée avant l'instauration du traitement. Le potassium sérique doit également être contrôlé (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament](#)).

La dose initiale recommandée est de 2 mg, prise une fois par jour, le matin, sous stricte surveillance médicale. La dose peut, dans la plupart des cas, être augmentée à 4 mg une fois par jour (après vérification de la tolérance tensionnelle). La dose efficace habituelle lors des essais cliniques était de 4 mg/jour administrée en une seule prise. L'ajustement de la posologie peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

Chez les patients atteints d'hypertension et de maladie coronarienne stable ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et une maladie coronarienne stable, COVERSYL® (perindopril erbumine) doit être administré, de préférence tôt le matin, à une dose initiale de 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis augmenté selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour. Chez ces patients, COVERSYL® doit être administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Personnes âgées

Chez les patients âgés (>70 ans), les comprimés de COVERSYL® doivent être administrés à une dose de 2 mg une fois par jour la première semaine, puis à une dose de 4 mg une fois par jour la deuxième semaine et ensuite à une dose d'entretien de 8 mg une fois par jour selon la tolérance.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie de COVERSYL® doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Les doses ci-dessous sont recommandées :

Tableau 1 - Dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
≥60 mL/min (clairance normale)	4 mg par jour; (la dose quotidienne ne doit pas dépasser 8 mg)
Entre 30 et 60 mL/min	2 mg par jour
Entre 15 et 30 mL/min	2 mg un jour sur deux

Patients sous hémodialyse (<15 mL/min)	2 mg le jour de la dialyse (à prendre après la dialyse)
--	--

Le suivi médical de ces patients inclut une évaluation périodique des concentrations de potassium et de créatinine.

Enfants (<18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Il est recommandé de prendre COVERSYL® une fois par jour le matin avant un repas.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose, mais continuez simplement avec la dose suivante au moment habituel.

5 SURDOSAGE

Les données sur le surdosage de COVERSYL® (perindopril erbumine) chez les humains sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qu'il serait recommandé de traiter par une expansion volumique par administration intraveineuse de chlorure de sodium.

Cependant, les essais cliniques sur le perindopril rapportent deux cas où un patient (dose inconnue) a nécessité une aide respiratoire, et un autre patient a présenté des symptômes d'hypothermie et d'arrêt circulatoire et est décédé après avoir ingéré jusqu'à 180 mg de COVERSYL® (perindopril erbumine). L'intervention en cas de surdosage avec COVERSYL® peut donc nécessiter des mesures de soutien énergiques.

COVERSYL® peut être éliminé par hémodialyse, avec une clairance d'environ 52 mL/min pour le perindopril et 67 mL/min pour le perindoprilate, son métabolite actif (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration /	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

	composition	
Orale	Comprimés à 2, à 4 et à 8 mg	Laque aluminique de chlorophylline (E141ii) (colorant utilisé dans les comprimés dosés à 4 mg et à 8 mg), silice colloïdale hydrophobe, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Formes posologiques

Comprimés COVERSYL® (perindopril erbumine) :

- **2 mg** : Chaque comprimé rond biconvexe blanc à prise orale contient 2 mg de perindopril erbumine.
- **4 mg** : Chaque comprimé sécable de couleur vert pâle, de forme oblongue, gravé sur une face du symbole  et portant une encoche sur chaque côté contient 4 mg de perindopril erbumine.
- **8 mg** : Chaque comprimé rond, biconvexe, de couleur verte, gravé sur une face du symbole  et sur l'autre face du symbole  contient 8 mg de perindopril erbumine.

Composition

Comprimés à 2 mg

Principe actif : Perindopril erbumine
Excipients : Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium.

Comprimés à 4 et à 8 mg

Principe actif : Perindopril erbumine
Excipients : Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, laque aluminique de chlorophylline (E141ii), silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium.

Emballage

Chaque forme posologique est disponible en plaquettes thermoformées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés. La posologie de 2 mg est aussi disponible en flacon de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

Les mises en garde et précautions ci-dessous sont énumérées selon l'ordre alphabétique de la langue dans laquelle ce document a initialement été rédigé, soit l'anglais.

Généralités

Angio-œdème cervico-facial

La formation d'un angio-œdème mettant la vie en danger a été signalée lors de l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA. L'incidence de cet effet indésirable se situe, approximativement, autour de 0,1 à 0,2 %. L'étiologie ne serait pas immunogène et pourrait être liée à une intensification de l'activité de la bradykinine. Généralement, il s'agit d'un œdème qui ne prend pas le godet et qui touche la muqueuse cutanée et le tissu sous-cutané.

Des cas d'angio-œdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA, y compris COVERSYL® (perindopril). L'angio-œdème, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte survient, on doit interrompre sur-le-champ le traitement par COVERSYL® et traiter le patient de façon adéquate, conformément aux soins médicaux reconnus, en assurant une surveillance étroite jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'angio-œdème peut s'avérer mortel en raison de l'obstruction des voies aériennes; il faut rapidement instaurer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1 : 1000 et d'oxygène) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement de l'angio-œdème progressif doit être offensif. Si le traitement médicamenteux ne donne pas rapidement les résultats escomptés, il faut utiliser des méthodes mécaniques pour assurer la perméabilité des voies aériennes avant qu'un œdème massif complice l'intubation orale ou nasale.

Un phénomène de rebond demeure possible chez les patients qui répondent au traitement médicamenteux, d'où la nécessité d'assurer une surveillance attentive.

L'angio-œdème associé à l'emploi des inhibiteurs de l'ECA peut survenir des semaines, voire des mois après la mise en route du traitement. Les patients peuvent faire de multiples épisodes d'angio-œdème séparés par de longs intervalles sans symptômes. L'angio-œdème peut s'accompagner ou non d'urticaire.

On a observé que l'incidence d'angio-œdème associé aux inhibiteurs de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire que chez les patients d'autres races.

On a rapporté que le passage à un autre inhibiteur de l'ECA pourrait entraîner un retour de l'angio-œdème. Compte tenu de la gravité potentielle de cet événement rare, on ne doit pas administrer d'autres inhibiteurs de l'ECA aux patients qui ont des antécédents d'angio-œdème (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans lien avec un traitement par les inhibiteurs de l'ECA, l'administration d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'apparition d'angio-œdème (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex. : sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex. : sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence est de mise lors de l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre, ou inversement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinaux ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (s'accompagnant ou non de nausées et de vomissements). Certains d'entre eux n'avaient pas d'antécédents d'angio-œdème du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales. Le diagnostic d'angio-œdème a été posé au moyen de techniques comme la tomodensitométrie ou l'échographie de la région abdominale ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA ayant des douleurs à l'abdomen.

Cancérogenèse et mutagenèse

Veillez consulter [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

Maladie coronarienne stable

Si un épisode d'angine de poitrine instable (majeur ou non) se produit au cours du premier mois de traitement avec le perindopril, une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque du traitement doit être réalisée avant de le poursuivre.

Hypotension

L'administration de COVERSYL® peut causer une hypotension symptomatique. Lors des études américaines contrôlées par placebo, COVERSYL® a été associé à une hypotension chez 0,3 % des patients souffrant d'hypertension non compliquée. Des symptômes liés à une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,8 % de patients additionnels. Elle est plus probable après la première ou la deuxième dose, ou après l'augmentation de la dose, et chez les patients présentant une déplétion volumique causée par un traitement diurétique, un régime restrictif en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou chez les patients avec une fonction rénale altérée. La déplétion volumique et/ou en sel doit être corrigée avant de débiter le traitement par COVERSYL® (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale et/ou une insuffisance cardiaque congestive sévère, associée ou non à de l'insuffisance rénale, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une chute excessive de la pression artérielle qui pourrait entraîner une syncope, un infarctus du myocarde, des déficits neurologiques, de l'oligurie et/ou une azotémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez tous les patients à haut risque, il est recommandé d'initier le traitement avec COVERSYL® à une dose de 2 mg.

Étant donné la possibilité d'une chute de la pression artérielle chez ces patients, le traitement par COVERSYL® doit être instauré sous très stricte surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie attentivement durant les deux premières semaines de traitement et reprise à chaque augmentation de la dose de COVERSYL® et/ou du diurétique.

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant COVERSYL® à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de COVERSYL® n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacodynamie](#)).

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être repris sans difficulté une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. Toutefois, une diminution des doses de COVERSYL® et/ou du diurétique administré en association doit être envisagée.

Sténose aortique/ Hypertrophie cardiomyopathique

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, COVERSYL® doit être administré avec prudence aux patients souffrant de sténose de la valve mitrale et présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une hypertrophie cardiomyopathique. Certaines données théoriques laissent supposer que des patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement par vasodilatateurs, incluant les inhibiteurs de l'ECA, car ces produits ne produisent pas une diminution aussi importante de la post-charge. Les vasodilatateurs ont tendance à faire baisser la pression diastolique et donc, la pression coronarienne, sans entraîner la réduction concomitante de la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Le perindopril pourrait avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Si les patients présentent des étourdissements, des céphalées, de la fatigue, de la lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement par COVERSYL®.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme COVERSYL®, à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi de COVERSYL® en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant COVERSYL®, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est

généralement pas recommandée chez d'autres types de patients puisque l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Aldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du SRA. L'administration de COVERSYL® n'est donc pas recommandée chez les patients.

Hématologique

Neutropénie/ agranulocytose/ thrombocytopénie/ anémie

Plusieurs cas de neutropénie/d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale qui ne présentent aucun autre facteur de complication. Le perindopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie du collagène avec atteinte vasculaire telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux traités avec plusieurs médicaments connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide), ou chez les patients présentant une combinaison de tous ces facteurs de risque, et spécialement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire](#)). Les patients doivent être avisés de signaler tout signe d'infection.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome demeure inexpliqué. Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA chez qui un ictère ou une forte élévation du taux d'enzymes hépatiques est observé doivent cesser le traitement par des inhibiteurs de l'ECA et recevoir le suivi médical approprié.

Immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes utilisées pendant l'hémodialyse (patients hémodialysés)

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (Ex.: celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités parallèlement par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser la dialyse immédiatement en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Pour ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur est à envisager.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

Rarement, des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur pronostic vital en jeu lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par l'absorption de sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Il a été signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital des patients lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de

désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues lors de la réintroduction par inadvertance du médicament.

Réactions nitritoïdes – Or

De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités par injection d'or (aurothiomalate de sodium) et ayant reçu de façon concomitante un inhibiteur de l'ECA comprenant COVERSYL® (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Suivi hématologique

Il est recommandé de procéder périodiquement à une numération des globules blancs chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène telle que le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie, et ceux qui suivent une polythérapie s'articulant autour d'agents connus pour être néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (immunosuppresseurs, allopurinol ou procaïnamide), ou chez les patients présentant une combinaison de ces facteurs de complication, particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante.

Suivi de la fonction rénale

Une surveillance périodique des taux de potassium et de la créatinine doit faire partie des examens médicaux de routine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min), particulièrement chez les patients hypertendus présentant une sténose artérielle rénale. Chez ces derniers, la fonction rénale doit être surveillée durant les premières semaines de traitement.

Surveillance des électrolytes

Si l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium, de médicaments associés à une augmentation du potassium sérique ou d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium sérique et de l'urée est recommandé.

Considérations péri-opératoires

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie avec des agents hypotenseurs, COVERSYL® bloque la formation de l'angiotensine II qui, sinon, pourrait avoir lieu suite à la libération compensatrice de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension attribuable à ce mécanisme survient, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Rénal

Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des altérations de la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets prédisposés.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 mL/min), la posologie initiale de perindopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient, puis selon sa réponse au traitement. Une surveillance périodique des niveaux de potassium et de la créatinine sériques, devrait

faire partie des examens de routine chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire](#)).

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant COVERSYL[®], ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG <60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

Patients hypertendus et souffrant d'insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive grave dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, le traitement par inhibiteurs de l'ECA, incluant COVERSYL[®], peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive, et rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension consécutive à l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'ECA peut aggraver l'insuffisance rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été signalés chez ces patients.

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale

Au cours d'essais cliniques, des élévations de la concentration d'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées chez 20 % des patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale. D'après l'expérience avec les inhibiteurs de l'ECA, ces élévations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Chez ces patients, la fonction rénale devrait être surveillée durant les premières semaines de traitement. Il faut éviter d'administrer des inhibiteurs de l'ECA aux patients ayant une sténose de l'artère rénale ou chez qui une sténose de l'artère rénale est soupçonnée. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA à un patient ayant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale expose ce patient à un risque d'insuffisance rénale aiguë.

L'inhibition de l'ECA peut également entraîner une diminution de la fonction rénale chez les patients ayant une sténose de l'artère qui achemine le sang vers un rein transplanté. On pense que la sténose de l'artère rénale fait baisser la pression dans l'artériole glomérulaire afférente; la pression hydrostatique transglomérulaire se trouve dès lors maintenue par la constriction de l'artériole efférente induite par l'angiotensine II. L'administration d'un inhibiteur de l'ECA provoque le relâchement de l'artériole efférente et une forte réduction de la filtration glomérulaire, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale. L'obstruction thrombotique d'une artère rénale sténosée peut être accélérée par la prise d'un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Des élévations de la concentration d'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, généralement mineures et passagères, ont été observées chez certains patients hypertendus ne présentant aucun signe clinique de pathologie vasculaire rénale préexistante. Ces élévations sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui reçoivent concomitamment un diurétique et chez ceux atteints d'une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la dose de COVERSYL[®], du diurétique, ou des deux produits peut être nécessaire. Dans certains cas, l'arrêt de l'un ou des deux médicaments peut être nécessaire. L'évaluation des patients hypertendus doit toujours inclure un examen approprié de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si une détérioration de la fonction rénale

s'est produite suite à l'administration d'un inhibiteur de l'ECA, il est probable que l'administration d'un agent de la même classe précipite aussi cet effet. Chez ces patients, l'usage d'un agent antihypertenseur appartenant à une classe différente est préférable. Les patients présentant une pathologie artérielle rénale unilatérale posent un problème particulier, car la détérioration de la fonction rénale peut ne pas être décelée avec la mesure de l'urée sanguine et de la créatinine sérique.

Protéinurie

Certains inhibiteurs de l'ECA sont associés à une protéinurie (au plus 0,7 % des patients; <1 gramme par 24 heures) et/ou à une détérioration de la fonction rénale chez les patients présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge avancé, maladie rénale préexistante, traitement concomitant avec un diurétique d'épargne potassique ou administration d'autres diurétiques à de fortes doses, réserve cardiaque limitée, ou traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Le perindoprilate, la forme active du perindopril, est dialysable avec une clairance de 70 mL/min (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium

Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique >5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus comparé à 1,4 % dans le groupe placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées et un retour à la normale a eu lieu malgré la poursuite du traitement. Dans les études contrôlées, aucun patient n'a interrompu le traitement pour cause d'hyperkaliémie.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, le diabète sucré, l'âge avancé, les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, l'éplérénone, le triamtèrene ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant des sels de potassium ou de tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (p. ex., l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine). Ces agents doivent être utilisés avec prudence avec COVERSYL® sinon évités (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament](#)). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de succédanés du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut provoquer une augmentation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Chez certains patients, une hyponatrémie peut accompagner l'hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire](#)). Si l'utilisation concomitante des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, un suivi régulier du potassium et de l'urée sérique est recommandé.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par des diurétiques peut contribuer à ce risque. Une détérioration de la fonction rénale peut survenir à la suite de changements mineurs du taux sérique de créatinine, même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Respiratoire

Toux

Une toux sèche, persistante, ne disparaissant habituellement qu'après l'interruption du traitement ou la diminution de la dose de COVERSYL[®], a été rapportée. Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

La toux est souvent aggravée en position couchée ou la nuit. Elle a été plus fréquemment signalée chez les femmes (qui représentent deux tiers des cas rapportés). La réactivité bronchique peut se trouver exacerbée chez les patients qui toussent. La fréquence plus élevée de cet effet secondaire observée chez les non-fumeurs pourrait être attribuable à une plus grande tolérance à la toux chez les fumeurs.

La toux est très probablement causée par la stimulation du réflexe tussigène pulmonaire par les kinines (bradykinine) et/ou les prostaglandines qui s'accumulent du fait de l'inhibition de l'ECA. Dès que la toux devient intolérable, on peut tenter de faire passer le patient à un autre inhibiteur de l'ECA; la réaction peut à nouveau se manifester, mais ce n'est pas systématique. Dans les cas sévères, il peut être nécessaire de passer à une autre classe de médicaments.

Sensibilité/résistance

Les patients qui présentent des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre COVERSYL[®] car il contient du lactose.

Peau

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions maculo-papulaires prurigineuses et parfois, une photosensibilité, ont été signalées avec un autre inhibiteur de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois graves (éruptions lichenoïdes, psoriasis, pemphigus comme les éruptions cutanées, la rosacée, le syndrome de Stevens-Johnson, etc.) se sont manifestées.

Les patients ayant manifesté une réaction cutanée à un inhibiteur de l'ECA ne présenteront pas nécessairement de réaction lorsqu'ils passent à un autre médicament de la même classe, bien que certains rapports fassent état d'une réactivité croisée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner des lésions morbides voire mortelles chez le fœtus et le nouveau-né. Dès que la grossesse est constatée, le traitement par COVERSYL[®] doit être interrompu le plus tôt possible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, car elle a été associée à des atteintes fœtales et néonatales, à savoir l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort.

L'oligohydramnios, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale chez le fœtus a également été rapporté, associé à des contractures des membres du fœtus, à une déformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus.

Une prématurité, une persistance du canal artériel, et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, ont été également rapportées suite à l'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une stricte surveillance pour déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie possible. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la pression artérielle et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguino-transfusion ou une dialyse pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser la fonction rénale insuffisante. Cependant, le peu d'expérience disponible sur ces procédures n'a pas révélé d'avantages cliniques significatifs.

L'hémodialyse peut être utilisée pour assurer l'élimination du perindoprilate, la forme active du perindopril (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Données chez les animaux : Voir la PARTIE II – INFORMATIONS SCIENTIFIQUES – [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de tératogénicité](#).

7.1.2 Allaitement

La présence dans le lait maternel de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées (>65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences entre la réponse au traitement chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

L'insuffisance rénale est fréquente chez les personnes âgées. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on prescrit COVERSYL® à des patients âgés. La dose initiale de COVERSYL®, lorsqu'il est administré à des personnes âgées, doit toujours être de 2 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance au début du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans une étude menée auprès de 91 patients âgés dont l'âge moyen était de 71,9 ans, le taux de potassium sérique a augmenté de 6 % au cours du premier mois de traitement pour se stabiliser par la suite. Aucune variation de l'urée sanguine, de la créatinine ou de la clairance de la créatinine n'a été observée dans ce groupe.

Une prudence particulière s'impose à l'égard des patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

7.1.5 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'inhibiteur de l'ECA.

7.1.6 Patients avec une insuffisance hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenues au cours du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, les modifications ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été observée au cours du traitement par COVERSYL® (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si un patient recevant COVERSYL® présente un symptôme inexplicé, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, il est recommandé de réaliser un bilan complet de la fonction hépatique et tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par COVERSYL® doit être envisagé.

COVERSYL® doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'administration du médicament et une surveillance étroite de la réponse au traitement et des effets métaboliques doit être effectuée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés avec le perindopril sont la toux, les étourdissements, les maux de tête, l'asthénie et les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie).

Les effets indésirables les plus graves sont les réactions d'hypersensibilité (angio-œdème), le dysfonctionnement rénal (chez les patients à risque élevé), la pancréatite et les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopenie).

Les événements indésirables graves le plus souvent mis en évidence lors de l'évaluation de l'innocuité à long terme réalisée auprès de patients souffrant d'insuffisance cardiaque étaient l'angine de poitrine et l'hypotension orthostatique.

Les effets indésirables les plus graves signalés après la commercialisation du produit étaient la pancréatite et les troubles sanguins (pancytopénie, agranulocytose et thrombocytopenie).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Hypertension

COVERSYL® (perindopril erbumine) a fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité auprès d'environ 3400 patients hypertendus (1216 patients admis à des essais cliniques contrôlés incluant 181 patients âgés). L'innocuité à long terme de COVERSYL® a été évaluée auprès d'environ 1000 patients traités pendant ≥1 an.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus graves survenus chez les patients hypertendus traités avec perindopril ont été l'œdème angioneurotique et l'insuffisance rénale.

Au cours d'une étude européenne en ouvert portant sur 47 000 patients présentant une hypertension essentielle, suivis dans le cadre de la pratique médicale quotidienne, et traités pendant 1 an par COVERSYL®, avec ou sans autres médicaments, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été la toux (9,7 %), les symptômes digestifs (2,0 %), la fatigue (1,8 %), les maux de tête (1,4 %) et les étourdissements (1,4 %). Dans cette étude, au total 5,1 % des patients ont dû interrompre le traitement pour cause d'événements indésirables et 3,2 % d'entre eux à cause de la toux.

Dans le cadre d'essais contrôlés versus placebo menés aux États-Unis, 1012 patients ont reçu soit le perindopril en monothérapie (n = 630), le perindopril/HCT (n = 159) ou un placebo (n = 230). Le tableau 3 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients sous perindopril en monothérapie ou sous placebo.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés par ≥1 % des patients traités pour de l'hypertension dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés aux États-Unis

	Effets indésirables non attribués au traitement		Effets indésirables éventuellement ou probablement reliés au traitement	
	Perindopril n = 630	Placebo n = 223	Perindopril n = 630	Placebo n = 223
Maux de tête	26,0	29,6	9,4	10,8
Toux	13,0	4,5	6,2	1,8
Asthénie	8,7	9,9	5,4	4,0
Étourdissements	8,6	8,5	4,9	5,8
Infection des voies respiratoires supérieures	7,9	8,5	0,0	0,9
Diarrhée	4,6	4,0	1,8	0,5
Œdème	4,3	4,9	0,6	0,9
Troubles du sommeil	2,5	2,7	1,6	0,9
Système nerveux	1,4	1,4	1,1	0,9
Dépression	1,9	1,4	1,1	0,5
Protéinurie	1,8	0,5	1,1	0,5

	Effets indésirables non attribués au traitement		Effets indésirables éventuellement ou probablement reliés au traitement	
	Perindopril n = 630	Placebo n = 223	Perindopril n = 630	Placebo n = 223
Éruption cutanée	2,5	4,9	1,0	1,8

L'incidence de l'arrêt prématuré du traitement suite à un effet indésirable observé dans les essais cliniques contrôlés versus placebo menés aux États-Unis a été de 6,5 % chez les patients traités par le perindopril et de 6,7 % chez ceux ayant reçu le placebo. Les causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré du traitement ont été la toux, les maux de tête, l'asthénie et les étourdissements; la toux a été la cause du retrait de l'étude chez 1,3 % et 0,4 % des patients traités par le perindopril et le placebo, respectivement. Même si les étourdissements n'ont pas été signalés plus souvent dans le groupe traité par le perindopril (8,2 %) que dans celui ayant reçu le placebo (8,5 %), leur fréquence était incontestablement proportionnelle à la dose administrée, ce qui indique une relation de cause à effet avec le perindopril.

Les autres effets indésirables signalés (par au moins 1 % des patients), sans tenir compte du lien de causalité, comprennent les maux de dos (6,8 %), la rhinite, la sinusite (5,2 % dans chaque cas), la douleur dans les membres inférieurs (5,1 %), la pharyngite (3,7 %), l'infection virale (3,3 %), l'infection des voies urinaires (3,2 %), la douleur aux membres supérieurs (2,9 %), les nausées (2,7 %), les douleurs abdominales (2,5 %), les blessures accidentelles, l'hypertonie, la paresthésie (2,4 % dans chaque cas), la douleur thoracique non spécifique, les anomalies à l'ECG (2,2 % dans chaque cas), la dyspepsie (2,1 %), les vomissements (1,9 %), la fièvre, l'allergie saisonnière (1,8 % dans chaque cas), l'élévation du taux d'ALAT (1,6 %), la myalgie généralisée, les douleurs cervicales, les acouphènes (1,4 % dans chaque cas), les douleurs articulaires, la somnolence (1,1 % dans chaque cas), les flatulences, l'arthrite, les palpitations (1,0 % dans chaque cas).

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral peuvent être associés à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

Arrêt du traitement

Au total, 56 des 1275 patients étudiés (4,4 %) ont cessé le traitement à cause des effets indésirables. Dans une étude précise portant sur 632 patients, 36 patients (5,7 %) ont mis fin à leur participation en raison des effets indésirables. Un lien plausible ou probable avec le traitement par COVERSYL® a été mis en évidence dans 19 cas (3 %).

Les effets indésirables ayant le plus souvent conduit à l'arrêt prématuré du traitement ont été la toux (0,5 %), les maux de tête (0,5 %), les étourdissements (0,5 %) et l'asthénie (0,4 %).

Insuffisance cardiaque congestive

Lors d'essais cliniques dans l'indication d'insuffisance cardiaque, 167 patients ont été traités avec le perindopril dans le cadre d'essais de 3 mois contrôlés versus placebo et l'innocuité à long terme a été évaluée chez 513 patients traités pendant ≥6 mois, dont 352 patients suivis pendant au moins 1 an. Le tableau 4 présente les effets indésirables survenus chez ≥1 % des 167 patients traités avec le perindopril pendant la phase en double aveugle de 3 mois, comparativement aux mêmes effets

indésirables survenus chez les 170 patients ayant reçu le placebo. L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 5,4 % des 167 patients traités par le perindopril, comparativement à 4,7 % des 170 patients sous placebo.

Table 4 – Effets indésirables reliés au médicament rapporté chez ≥ 1 % des patients traités pour une insuffisance cardiaque congestive (%)

	Perindopril n = 167	Placebo n = 170
Asthénie	6,6	5,3
Étourdissements	6,0	6,5
Troubles cutanés	4,2	2,4
Douleurs abdominales (voies digestives supérieures) /gastralgie	4,2	2,9
Nausées/vomissements	3,6	1,2
Maux de tête	3,0	2,4
Palpitations	2,4	1,8
Crampes musculaires	2,4	0,0
Toux	1,8	0,6
Douleurs thoraciques – cardiaques	1,8	0,0
Dyspnée	1,8	2,4
Diarrhée	1,8	1,8
Modification de l'humeur et troubles du sommeil	1,8	2,9
Œdème	1,2	1,8
Transpiration	1,2	0,6
Dysfonction érectile	1,2	0,6

Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

L'innocuité du perindopril a été évaluée dans le cadre de l'étude EUROPA. Il s'agissait d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant inclus 12 218 patients atteints de maladie coronarienne stable; la majorité des patients étaient hypertendus et/ou avaient survécu à une crise cardiaque. Le taux global d'arrêt du traitement était d'environ 22,8 % (1391/6110 patients) et de 20,7 % (1266/6108 patients) dans les groupes perindopril et placebo, respectivement.

Les raisons les plus courantes d'arrêt du traitement, qui étaient plus fréquentes dans le groupe COVERSYL® que dans le groupe placebo, étaient la toux (2,7 %), l'intolérance au traitement (2,4 %), l'hypotension (1,0 %) et l'insuffisance rénale (0,3 %).

Événements indésirables graves survenus durant l'étude EUROPA

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe perindopril (n = 375) et le groupe témoin (n = 420) au niveau du nombre de décès. Toutefois, 10 patients sont morts pendant la période de sélection en ouvert de l'étude. Sept de ces patients sont morts d'une cause cardiovasculaire, dont l'AVC. Au total, 795 patients (sur 12 230, soit 6,5 %) sont décédés pendant l'étude, et 464 sur 795 (58 %) sont morts d'une cause cardiovasculaire.

Durant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les événements indésirables graves ont

été rapportés. Peu de patients ont signalé des événements indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6122 patients traités par le perindopril et 12 (0,2 %) des 6107 patients sous placebo. Dans le groupe perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, l'angio-œdème chez 3 patients et un arrêt cardiaque soudain chez 1 patient. Plus de patients recevant le perindopril (6,0 %, n = 366) que le placebo (2,1 %, n = 129) ont abandonné leur traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'autres intolérances au perindopril.

En revanche, la cardioversion auriculaire a été observée nettement plus souvent dans le groupe traité avec le perindopril (0,5 %, n = 42) que dans le groupe témoin (0,3 %, n = 17).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (<1%)

Les événements indésirables, sans égard à la relation de cause à effet avec le médicament, survenus chez < 1,0 % des patients hypertendus et atteints d'insuffisance cardiaque traités par COVERSYL® dans les essais cliniques sont énumérés ci-dessous :

Troubles du système sanguin et lymphatique : Anémie hémolytique, leucopénie dont la neutropénie, thrombocytopénie, ecchymose, hématome.

Troubles cardiaques : Arythmie, extrasystole ventriculaire, trouble de la conduction, souffle cardiaque, palpitations, bradycardie, infarctus du myocarde.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Douleurs auriculaires, acouphène.

Troubles oculaires : Vision anormale, larmolement, conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, sécheresse buccale, dysgueusie, flatulences, hématoméme, hémorragie gastro-intestinale, stomatite, diarrhée, vomissements, dyspepsie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Douleurs thoraciques, pyrexie, malaise, douleurs, œdème périphérique, soif, sensation de froid et de chaud, frisson.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique, œdème angioneurotique (tête, cou, visage, extrémités, lèvres, langue, glotte et/ou larynx).

Infections et infestations : Herpès simplex, infection péritonéale (infarctus mésentérique, 1 patient), bronchite, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, infection cutanée, teigne, gastro-entérite, vaginite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Anorexie, augmentation de l'appétit, goutte.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Douleurs cervicales, œdème, arthralgie, arthrite, douleurs osseuses, myalgie, myasthénie, sciatalgie, hypertonie/crampes musculaires, douleurs lombaires.

Troubles du système nerveux : Hyperkinésie, amnésie, accident vasculaire cérébral (0,2 %), troubles cognitifs, troubles de la mémoire, trouble de la perception, somnolence, problèmes d'élocution, syncope, tremblements, migraine, vertige.

Troubles psychiatriques : Rêves anormaux, agitation, confusion, dépression, modification de l'humeur, nervosité, illusions, trouble du sommeil, troubles de la libido, anxiété, trouble psychosexuel.

Troubles rénaux et urinaires : Hématurie, lithiase rénale, nycturie, oligurie, polyurie, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, rétention liquidienne, insuffisance rénale, douleur du flanc.

Troubles du système reproducteur et mammaires : Troubles menstruels, œdème scrotal, dysfonctionnement érectile.

Troubles respiratoires/thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme, dyspnée, fibrose pulmonaire, maux de gorge, rhinorrhée, épistaxis, écoulement post-nasal, enrrouement, éternuements.

Troubles cutanés et sous-cutanés : Alopecie, érythème, sécheresse cutanée, troubles cutanés, dermatite, pemphigus, prurit, purpura, éruptions cutanées, syndrome de Steven-Johnson, hyperhidrose, éruption cutanée toxique, urticaire, trouble des muqueuses.

Troubles vasculaires: Hypotension, hypotension orthostatique, refroidissement des extrémités, claudication intermittente, vasodilatation, bouffées de chaleur, maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique, jambes enflées).

Événements indésirables possibles signalés avec les inhibiteurs de l'ECA

Les autres événements indésirables importants sur le plan médical signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA disponibles sur le marché sont l'arrêt cardiaque, la pneumonie à éosinophiles, la neutropénie/l'agranulocytose, la pancytopenie, l'anémie (y compris hémolytique et aplasique), la thrombocytopénie, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrite, l'insuffisance hépatique, l'ictère (hépatocellulaire ou cholestatique), l'hyponatrémie symptomatique, le pemphigus bulleux, la pancréatite aiguë, la dermatite exfoliatrice et un syndrome qui peut comprendre ce qui suit : arthralgie/arthritis, vasculite, sérite, myalgie, fièvre, éruption cutanée ou autres manifestations dermatologiques, présence d'anticorps antinucléaires, leucocytose, éosinophilie ou élévation du taux d'ESR. Nombre de ces événements indésirables ont aussi été rapportées avec le perindopril.

Modification du goût (dysgueusie)

Des modifications du goût ont été souvent signalées (prévalence allant jusqu'à 12,5 %) avec un autre inhibiteur de l'ECA administré à de fortes doses.

La modification du goût associée aux inhibiteurs de l'ECA est décrite comme une perte du goût ou une sensation métallique dans la bouche. La dysgueusie se manifeste généralement au cours des premières semaines de traitement et disparaît, dans la plupart des cas, en l'espace de 1 à 3 mois.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Électrolytes sériques

Dans le cadre d'essais cliniques, une hyperkaliémie (potassium sérique >5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,2 % des patients hypertendus traités par le perindopril comparativement à 1,4 % de ceux traités par le placebo. L'hyperkaliémie peut survenir particulièrement en présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque sévère et d'une hypertension rénovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#)).

Azote uréique du sang et créatinine sérique

Des élévations des concentrations d'azote uréique du sang (>40 mg/dL) ou de créatinine sérique (>2,5 mg/dL) ont été observées chez 0,2 % et 0,3 %, respectivement, des patients traités par COVERSYL® en monothérapie. Les baisses de sodium sérique et les augmentations de créatinine sérique étaient plus fréquentes lorsque COVERSYL® était administré avec un diurétique que lorsque COVERSYL® était administré seul. Une élévation du taux d'urée sanguine, de la créatinine plasmatique et une hématurie ont été observées et peuvent se manifester, surtout en présence d'insuffisance rénale.

Hématologie

De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez des patients hypertendus traités par COVERSYL®, mais rarement d'importance clinique, ont été observées. Aucun des patients participant aux essais cliniques contrôlés n'a eu à abandonner le traitement à cause d'une anémie.

Fonction hépatique

Une élévation des concentrations des enzymes hépatiques (ALT : 1,6 % sous COVERSYL® comparativement à 0,9 % sous placebo; AST : 0,5 % sous COVERSYL® comparativement à 0,4 % sous placebo) a été observée lors d'essais cliniques américains contrôlés par placebo. Des élévations de la bilirubine sérique ont également été signalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières](#)).

Autre

Une augmentation du taux sérique de cholestérol et de la glycémie a été observée.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables les plus fréquents survenus après la commercialisation du médicament sont la toux, les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie), l'asthénie, la fatigue, les étourdissements et les maux de tête.

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Agranulocytose ou pancytopenie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit héréditaire en G6PDH, leucopénie/neutropénie, thrombocytopenie, éosinophilie.
<i>Troubles cardiaques :</i>	Angine de poitrine, arythmie, infarctus du myocarde, possiblement secondaires à une hypotension excessive, palpitations, tachycardie.
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</i>	Acouphène.
<i>Troubles endocriniens :</i>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<i>Troubles oculaires:</i>	Vision anormale.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Douleurs abdominales (y compris des voies digestives supérieures), constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dysgueusie, dyspepsie, nausées, pancréatite, vomissements.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Asthénie, douleurs thoraciques, malaise, œdème périphérique, pyrexie, transpiration.
<i>Troubles hépatiques et biliaires :</i>	Hépatite cholestatique ou cytolytique.

<i>Lésion, empoisonnement et complications post-interventionnelles :</i>	Chutes.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Hypoglycémie, hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement, hyponatrémie.
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :</i>	Arthralgie, mal de dos, œdème, hypertonie, crampes musculaires, douleur dans les membres, myalgie.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Confusion, étourdissements, maux de tête, paresthésie, somnolence, syncope, vertige.
<i>Troubles psychiatriques :</i>	Troubles de l'humeur ou du sommeil, dépression.
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, protéinurie, anurie/oligurie.
<i>Troubles du système reproducteur et mammaires :</i>	Dysfonction érectile.
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie à éosinophiles, rhinite.
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés :</i>	Œdème angioneurotique (visage, membres, lèvres, membranes muqueuses, langue, glotte et/ou larynx, érythème polymorphe), érythème polymorphe, prurit, éruption cutanée, urticaire, eczéma, réaction de photosensibilité, pemphigoïde, pemphigus, aggravation du psoriasis.
<i>Troubles vasculaires :</i>	Accident vasculaire cérébral (peut-être secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), hypotension, maladie vasculaire périphérique (mauvaise circulation périphérique), phénomène de Raynaud, bouffée congestive.

Les données recueillies après la commercialisation indiquent que, pour tous les inhibiteurs de l'ECA, l'exposition in utero pourrait être associée à une hypotension et à une diminution de la perfusion rénale fœtale. Les inhibiteurs de l'ECA ont également été associés à la mort fœtale in utero. Aucun inhibiteur de l'ECA ne doit être utilisé pendant la grossesse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents affectant l'activité sympathique	EC E	Les bêtabloquants augmentent l'effet antihypertenseur de COVERSYL®.	Les agents qui affectent l'activité sympathique (Ex : les ganglioplégiques ou les adrénolytiques) doivent être utilisés avec prudence.
Agents provoquant la libération de rénine	EC E	L'effet antihypertenseur de COVERSYL® est augmenté par les agents antihypertenseurs provoquant la libération de rénine (Ex : les diurétiques).	
Agents augmentant le potassium sérique	EC	Du fait que COVERSYL® diminue la production d'aldostérone, une élévation du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments de potassium, succédanés de sel contenant du potassium ou tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (tels que l'aliskirène, les AINS, l'héparine, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et autres) aux cas d'hypokaliémie avérée, et ce avec prudence, et avec un contrôle fréquent du potassium sérique, ces agents pouvant entraîner une augmentation significative du potassium sérique. Les substituts contenant des sels de potassium doivent aussi être utilisés avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents antihypertenseurs et vasodilatateurs		L'emploi concomitant de ces agents peut accentuer les effets hypotenseurs du perindopril. L'emploi concomitant avec la nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut faire baisser davantage la tension artérielle.	
Agents antidiabétiques		Les études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémiant oraux) peut accentuer l'effet hypoglycémiant et est associée à un risque d'hypoglycémie.	Ce phénomène serait plus susceptible de se produire pendant les premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Baclofène		Augmentation de l'effet antihypertenseur.	Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Traitement diurétique concomitant	E	Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été initié récemment et qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent présenter une baisse excessive de la pression artérielle lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA.	Le risque d'un effet hypotenseur après la première dose de COVERSYL® peut être minimisé soit en interrompant la prise du diurétique soit en augmentant le volume ou la prise de sel avant l'introduction du traitement par doses faibles et progressives de COVERSYL®. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de COVERSYL® peut être diminuée et le patient doit être placé sous observation stricte pendant plusieurs heures après la dose initiale et jusqu'à stabilisation de la pression artérielle. Le taux et l'étendue de l'absorption et de l'élimination du perindopril ne sont pas affectées par la prise concomitante de diurétiques. La biodisponibilité du perindoprilate a été réduite par les diurétiques avec une diminution de l'inhibition de l'ECA plasmatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Digoxine	E	Une étude pharmacocinétique n'a montré aucun effet sur la concentration de digoxine plasmatique lorsque la digoxine était co-administrée avec COVERSYL® mais un effet de la digoxine sur la concentration plasmatique du perindopril/perindoprilate n'est toutefois pas exclu.	

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients traités simultanément par un inhibiteur de la DPP-IV peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de COVERSYL® chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez d'autres types de patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)).
Estramustine		Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (angio-œdème).	Utilisez avec précaution lorsque COVERSYL® est administré conjointement avec l'estramustine.
Traitements par circulation extra-corporelle		Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).	Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Gentamicine		Les données recueillies chez l'animal indiquent la possibilité d'une interaction entre le perindopril et la gentamicine. Cependant, cette interaction n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'humain.	Il faut envisager avec prudence l'administration de ces deux médicaments en concomitance.
Sels d'or	EC	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA (dont le perindopril) de façon concomitante.	Utilisez avec précaution lorsque COVERSYL® est administré conjointement avec des sels d'or.
Lithium	E	Une augmentation des taux de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du lithium et un traitement par inhibiteur de l'ECA.	La co-administration de ces médicaments doit se faire avec prudence et un contrôle fréquent des taux de lithium sérique est recommandé. Si un diurétique est aussi utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être encore plus élevé.
Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus)		Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de COVERSYL® chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités, Angio-œdème cervico-facial).

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (≥ 3 g/jour)		L'administration d'un AINS peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Les AINS exercent également un effet sur l'élévation du taux de potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.	Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, surtout chez les patients dont la fonction rénale est détériorée, comme les patients âgés ou déshydratés.
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre		Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer des angio-œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Utilisez avec précaution lors de l'initiation de COVERSYL® chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités, Angio-œdème cervico-facial).
Sacubitril/Valsartan		L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio-œdème (voir 2 CONTRE INDICATIONS).	Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril avant d'amorcer un traitement par le sacubitril/valsartan. En cas d'arrêt du traitement par le sacubitril/valsartan, il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant d'amorcer un traitement par le perindopril (voir 2 CONTRE INDICATIONS).
Sympathomimétiques		Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.	Utilisez avec précaution lorsque COVERSYL® est administré conjointement avec des sympathomimétiques.
Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiants		L'emploi concomitant de certains anesthésiants, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut accentuer la baisse de la tension artérielle.	Utilisez avec précaution lorsque COVERSYL® est administré conjointement avec ces médicaments.

Légende : E = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril. Cependant, le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate est réduit, ce qui résulte en une diminution de la biodisponibilité du perindoprilate de 35 %. Il est donc recommandé de prendre COVERSYL® avant un repas.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

COVERSYL® (perindopril erbumine) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto, utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée. Après administration orale, COVERSYL® est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une baisse des concentrations d'angiotensine II, produisant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère augmentation du potassium sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, Hyperkaliémie et agents augmentant le taux de potassium](#)). Des taux plus faibles d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif de la libération de rénine rénale qui l'accompagne entraînent une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, l'administration de perindopril erbumine peut retarder la dégradation de la bradykinine, peptide vasodilatateur. Nous ne savons pas si cet effet contribue à l'activité thérapeutique de COVERSYL®.

Le mécanisme par lequel COVERSYL® abaisse la pression artérielle semble être dû principalement à l'inhibition du SRAA.

10.2 Pharmacodynamie

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de COVERSYL® entraîne une diminution de la pression artérielle à la fois en positions couchée et debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de pression artérielle observées à la

concentration plasmatique minimale correspondent à 75-100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale. La comparaison des niveaux de baisse de pression artérielle entre une et deux prises quotidiennes accorde un effet légèrement supérieur à la seconde, mais seulement de l'ordre de 0,5 à 1,0 mmHg. L'interruption brusque du traitement par COVERSYL® n'a pas été associée à une augmentation rapide de la pression artérielle. Lors d'études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, la réduction de la pression artérielle s'accompagnait d'une réduction de la résistance vasculaire périphérique sans modification du taux de filtration glomérulaire. L'administration simultanée de COVERSYL® avec un diurétique de type thiazidique entraîne des effets antihypertenseurs synergiques.

Des études non contrôlées menées chez des patients diabétiques insulindépendants ont révélé que COVERSYL® ne semble pas affecter le contrôle glycémique. Durant le traitement à long terme dans cette population, aucun effet sur l'excrétion urinaire des protéines n'a été observé.

L'administration de COVERSYL® à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive diminue le travail cardiaque par une diminution de la pré-charge et de la post-charge. Des essais cliniques ont démontré que le perindopril abaisse les pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit, diminue les résistances vasculaires périphériques totales, augmente le débit cardiaque avec un indice cardiaque amélioré et augmente la circulation sanguine dans le myocarde. La tolérance à l'exercice de ces patients est améliorée et est associée à une amélioration de la symptomatologie clinique. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques se maintiennent pendant tout l'intervalle de 24 heures entre deux prises chez la plupart des patients.

Au cours d'études contrôlées chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée, comparant COVERSYL® à d'autres inhibiteurs de l'ECA et à un placebo, la première administration de 2 mg de COVERSYL® n'a pas été associée à une baisse significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

L'efficacité de COVERSYL® (perindopril erbumine) pour réduire le risque cardiovasculaire chez les hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Perindopril erbumine est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sans groupement mercapto. Après administration orale, le perindopril erbumine est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son métabolite actif. L'élimination du perindoprilate et des autres métabolites se fait principalement par voie rénale.

Tableau 6a – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du perindopril et du perindoprilate (moyenne ± ET) après administration orale répétée de trois doses du sel d'erbumine du perindopril chez des volontaires sains masculins (C_{max} - T_½ - ASC)

		C _{max} (ng/mL)	T _½ ,l (h)	ASC (ng.h/mL)
2 mg de perindopril erbumine	Perindopril	20 ± 4,9	0,41 ± 0,07	23 ± 3,9
	Perindoprilate	4,9 ± 1,2	ND	72 ± 15

4 mg de perindopril erbumine	Perindopril	36 ± 11	0,47 ± 0,13	47 ± 8,0
	Perindoprilate	11,0 ± 3,4	ND	122 ± 27
8 mg de perindopril erbumine	Perindopril	83 ± 27	0,41 ± 0,06	94 ± 16
	Perindoprilate	22 ± 6,5	ND	212 ± 38

ND : non déterminé

Tableau 6b – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du perindopril et du perindoprilate: méta-analyse de la pharmacocinétique de population (clairance, volumes de distribution central et périphérique)

	Clairance (mL/min)	Volume de distribution central (L)	Volume de distribution périphérique (L)
Perindopril (2 mg, 4 mg, 8 mg)	367	13	7,2
Perindoprilate (2 mg, 4 mg, 8 mg)	167	32	93

Absorption

Après administration orale de perindopril erbumine, le perindopril est absorbé rapidement avec des concentrations plasmatiques maximales observées après environ une heure et une biodisponibilité de 24 %. Une fois absorbé, le perindopril est converti en perindoprilate, son métabolite actif, dont la biodisponibilité moyenne est de 25 %.

Le pic de concentration plasmatique de perindoprilate est atteint environ 4 heures après l'administration du perindopril erbumine par voie orale.

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte ni le taux ni l'étendue de l'absorption du perindopril après l'administration du perindopril erbumine par voie orale. Cependant, le taux de biotransformation du perindopril en perindoprilate est réduit, ce qui résulte en une diminution de la biodisponibilité du perindoprilate de 35 %. Il est donc recommandé de prendre COVERSYL® avant un repas.

Distribution :

La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est faible (10 à 35 %) bien que cette liaison soit dépendante de la concentration due à la liaison saturable du perindoprilate avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine en circulation. Le volume de distribution est d'approximativement 0,5 L/kg pour le perindoprilate non lié.

Métabolisme :

Après administration orale, le perindopril est fortement métabolisé, seulement 4 à 12 % de la dose initiale se retrouvant inchangés dans les urines. Six métabolites ont été identifiés. Il s'agit du perindoprilate, la forme active, et de cinq autres métabolites qui ne possèdent pas de propriétés thérapeutiques appréciables (glucuronide de perindopril, glucuronide de perindoprilate, un lactame de

perindopril et deux lactames de perindoprilate).

Les deux principaux métabolites circulants du perindopril sont le perindoprilate et le glucuronide de perindoprilate.

Les deux voies de formation du perindoprilate qui ont été identifiées et quantifiées sont l'hydrolyse présystémique (effet de premier passage) et systémique du perindopril. Le perindopril est en effet sensible à l'effet de premier passage présystémique qui représente 63 % du processus de formation du perindoprilate. Les 37 % restants sont attribuables à l'hydrolyse systémique du perindopril en perindoprilate.

Élimination :

Le perindoprilate et les autres métabolites sont principalement éliminés par les reins. La clairance systémique du perindopril (367 mL/min) se divise en 39 % menant à la formation de perindoprilate et à 61 % attribué à l'excrétion rénale ou à d'autres biotransformations.

La demi-vie plasmatique terminale du perindopril est très courte (1,2 h), ce qui mène par conséquent à l'absence d'accumulation avec une administration une fois par jour. La demi-vie plasmatique terminale du perindoprilate non lié étant d'environ 17 heures, un état d'équilibre est atteint en 3 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de COVERSYL® chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées** : Lors d'une étude de pharmacocinétique avec administration d'une dose unique, les pics de concentration plasmatique moyens de perindoprilate étaient significativement plus élevés chez les volontaires sains âgés (32,5 ng/mL) que chez les volontaires plus jeunes (13,5 ng/mL) en raison d'une biodisponibilité plus élevée et d'une élimination rénale réduite chez les sujets âgés.
La pharmacocinétique du perindopril à dose unique et à doses multiples a fait l'objet d'une étude menée chez des sujets âgés hypertendus (âgés de 72 à 91 ans). L'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}) ont été environ deux fois plus élevées que celles observées chez les sujets sains plus jeunes. Les concentrations plus élevées de perindoprilate observées chez ces patients sont reflétées par l'inhibition plus grande de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Personnes âgées](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Sexe** : L'efficacité de COVERSYL® n'est pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : Les différences pharmacocinétiques attribuables au polymorphisme génétique n'ont pas été étudiées.
- **Origine ethnique** : Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients de race caucasienne. Les avantages cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, en termes de réduction du risque de coronaropathie, n'ont pas été étudiés de façon approfondie chez les personnes de race noire.
- **Insuffisance hépatique** : La biodisponibilité du perindoprilate est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique étaient environ 50 % plus élevées que celles

observées chez les sujets sains ou les patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale.

- **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Avec une clairance de la créatinine à 30-80 mL/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de la créatinine chute en dessous de 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée. La posologie de COVERSYL® doit donc être ajustée chez les patients ayant une clairance à la créatinine sous 30 mL/min.

Le perindopril et son métabolite actif, le perindoprilate, sont dialysables. Chez un nombre limité de patients étudiés, la clairance par hémodialyse du perindopril variait de 41,7 à 76,7 mL/min (moyenne : 52,0 mL/min). La clairance par hémodialyse du perindoprilate variait de 37,4 à 91,0 mL/min (moyenne : 67,2 mL/min).

- **Insuffisance cardiaque** : Les patients présentant une insuffisance cardiaque ont une clairance du perindoprilate diminuée ce qui peut entraîner une augmentation de l'ASC (sur l'intervalle de dosage) d'au plus 40 %, ce qui devrait conduire à une diminution de la dose initiale de perindopril.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15-30 °C). Garder à l'abri de l'humidité élevée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

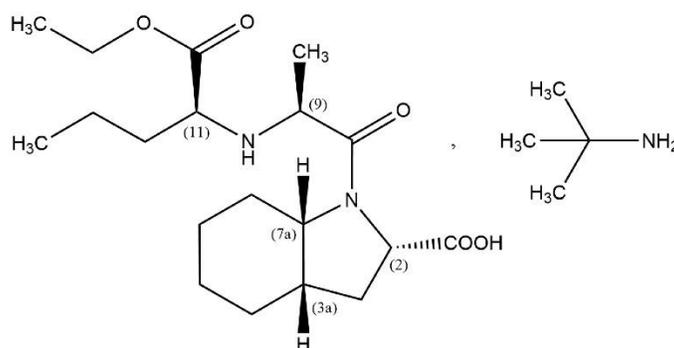
Substance pharmaceutique

Nom propre : Perindopril erbumine (USAN)
Perindopril tert-butylamine (Ph. Eur.)

Nom chimique : 2-Méthylpropan-2-amine (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{32}N_2O_5$, $C_4H_{11}N$ et 368.47 (perindopril)/441.62 (perindopril erbumine)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, facilement soluble dans l'eau et l'alcool, et modérément soluble dans le chlorure de méthylène.

Une solution aqueuse à 1 % (m/v) a un pH d'environ 8,2.

La valeur de pKa de la fonction acide est de 3,5 et celle de la fonction amine de 5,8.

Le coefficient de partage eau/octanol au pH de 7,4 est égal à -0,8.

14 ESSAIS CLINIQUES

Le perindopril (COVERSYL®) a d'abord été approuvé en France en 1988, puis dans 106 autres pays, dont les états membres de l'Union Européenne, les États-Unis et le Japon. L'efficacité et l'innocuité de COVERSYL® (perindopril) sont également établies dans un vaste éventail de populations particulières.

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension

L'efficacité de COVERSYL® (perindopril erbumine) dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée a été démontrée dans deux études multicentriques en double aveugle contrôlées versus placebo menées aux États-Unis (protocoles PB et PC).

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques de la population des études cliniques pivot menées aux États-Unis dans l’hypertension essentielle légère à modérée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche) En année	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
Protocole PB	Étude randomisée, menée en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles et précédée d'une période de sélection de 4 semaines avec placebo en simple aveugle	Placebo ou Perindopril erbumine à 2 mg, 4 mg, 8 mg ou 16 mg 1 f.p.j. Voie orale Adaptation posologique 12 semaines Prolongation de 24 mois en ouvert	293 (Efficacité : 258) Placebo : 58 2 mg : 62 4 mg : 57 8 mg : 59 16 mg : 57	53,1 [30-71] 51,1 [29-74] 56,3 [32-76] 51,2 [26-78] 51,2 [24-73]	57,3/42,7
Protocole PC	Étude randomisée, menée en double aveugle, en groupes parallèles avec titration forcée, précédée d'une période de sélection de 4 semaines avec placebo en simple aveugle	Placebo ou Perindopril erbumine de 4 à 16 mg/jour Administration en une ou deux prises quotidiennes Voie orale Titration forcée toutes les 4 sem. 16 semaines Prolongation de 24 mois en ouvert	289 Placebo : 59 1 f.p.j. : 117 2 f.p.j. : 113	51,0 [23-72] 55,0 [27-82] 53,0 [22-79]	63,0/37,0

1 f.p.j. Une fois par jour
2 f.p.j. Deux fois par jour

Insuffisance cardiaque congestive

L'efficacité de COVERSYL® (perindopril erbumine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive a fait l'objet de deux études pivots (NP00032 et NP05251) multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, en plus du traitement de fond habituel.

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études cliniques dans l'indication de l'insuffisance cardiaque congestive

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche) En année	Sexe (%) H/F
Études sur l'efficacité					
NP00032	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Perindopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude : diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 3 mois	Perindopril : 61 Placebo : 64	59,5 ± 0,8 [37-75]	75,2/24,8
NP05251	Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et groupes parallèles	Perindopril erbumine à 2 mg puis à 4 mg (une prise par jour), par voie orale. Début de l'étude: diurétique ou diurétique + digitalique, durée de 6 mois	Perindopril : 106 Placebo : 106	57,2 ± 10,2 [18-77]	80,2/19,8

Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

L'efficacité de COVERSYL® (perindopril erbumine) pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde est basée sur une étude de morbidité/mortalité (l'étude EUROPA, NP15314) qui était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui comparait COVERSYL® (perindopril erbumine) administré en plus d'un traitement conventionnel tel que les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les bêtabloquants, les agents hypolipidémiants, les nitrates, les antagonistes calciques ou les diurétiques.

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais cliniques dans l'indication de réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus ou en post-infarctus du myocarde

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) (Répartition aléatoire)	Âge moyen (Tranche) En année	Sexe (%) H/F
Étude de morbidité/mortalité					
NP15314 (Étude EUROPA)	Étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo	Perindopril erbumine 2 mg puis 4 mg, puis augmentée à 8 mg (1 prise par jour), per os en plus d'un traitement conventionnel, 4,2 ans	Perindopril : 6 110 Placebo : 6 108	60,1 ± 9,3 [26-89]	85,4/14,6

L'étude EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) ayant inclus 12 218 patients (98 % de caucasiens) présentant une maladie coronarienne stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les patients présentaient des signes avérés de maladie coronarienne stable documentée par un antécédent d'infarctus du myocarde datant de plus de 3 mois avant la visite de sélection, un antécédent de revascularisation coronarienne datant de plus de 6 mois avant la visite de sélection, une sténose coronarienne ($\geq 70\%$ à la coronarographie dans au moins une artère coronaire majeure), ou une épreuve d'effort positive chez les hommes présentant des antécédents de douleur thoracique. Après une période de sélection de 4 semaines durant laquelle tous les patients ont reçu de 2 à 8 mg de perindopril, les patients ont été randomisés et ont reçu 8 mg de perindopril en une prise par jour (n = 6 110) ou le placebo (n = 6 108), en plus d'un traitement conventionnel. La période moyenne de suivi a été de 4,2 années.

L'étude évaluait les effets à long terme du perindopril sur la survenue du premier événement de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'arrêt cardiaque avec réanimation réussie chez les patients atteints de maladie coronarienne stable et présentant de l'hypertension et/ou des antécédents d'infarctus du myocarde. L'hypertension était définie par une PA $\geq 140/90$ mmHg ou par le fait d'être traité pour l'hypertension au début de l'étude.

L'âge moyen des patients était de 60 ans et 85% d'entre eux étaient des hommes. La majorité des patients étaient hypertendus (58%), ou avaient un antécédent d'infarctus du myocarde (65%), ou les deux. 92% des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, 63% par des β -bloquants, 56% par un agent hypolipidémiant, 43% par des nitrates, 31% par des antagonistes calciques et 9% par des diurétiques.

Hypertension

Résultats relatifs à l'efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité des deux études américaines multicentriques menées en double aveugle contrôlées versus placebo (protocoles PB et PC) pour évaluer le traitement COVERSYL® (perindopril erbumine) chez les patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée sont

présentés dans le tableau 10. Dans l'étude PB, les résultats de pression artérielle (PA) sont ceux recueillis au moment du creux (mesures réalisées avant l'administration du médicament) et du pic de concentration (mesures réalisées 6 heures après l'administration du médicament), tandis que dans l'étude PC, seules les mesures au moment du creux (mesures réalisées avant l'administration du médicament) ont été recueillies. Dans les deux études, les mesures de la pression artérielle ont été prises en position couchée.

Tableau 10 – Résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux paramètres d'évaluation dans les études cliniques américaines contrôlées versus placebo dans l'hypertension essentielle légère à modérée

	Mesures de la PA au moment du <u>creux</u>				Mesures de la PA au moment du <u>pic</u>				<u>Ratio creux/pic</u>
	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le perindopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Moy. au début de l'étude	Moy. à la visite de fin d'étude	Variation moy. à la visite de fin d'étude	Variation de la PA avec le perindopril (dont on a déduit la variation obtenue avec le placebo)	Variation au moment du creux / variation au moment du pic
	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	%
Étude PB									
PA systolique									
Placebo	151,5	152,2	0,7	--	153,8	150,9	-2,9	--	--
Per 2	153,6	150,9	-2,7	-3,4	154,7	147,2	-7,5	-4,6	73,9
Per 4	153,8	149,1	-4,7	-5,4	154,1	144,9	-9,2 ¹	-6,3	85,7
Per 8	152,5	141,3	-11,2 ¹	-11,9	153,0	137,1	-15,9 ¹	-13,0	91,5
Per 16	154,2	144,6	-9,6 ¹	-10,3	154,6	139,1	-15,5 ¹	-12,6	81,7
PA diastolique									
Placebo	99,5	97,7	-1,8	--	99,6	94,8	-4,8	--	--
Per 2	99,3	94,8	-4,5	-2,7	100,4	93,2	-7,2	-2,4	112,5
Per 4	101,2	95,3	-5,9 ¹	-4,1	99,8	91,4	-8,4 ¹	-3,6	113,9
Per 8	100,2	92,3	-7,9 ¹	-6,1	100,1	89,0	-11,1 ¹	-6,3	96,8
Per 16	100,0	92,7	-7,3 ¹	-5,5	99,1	86,9	-12,2 ¹	-7,4	74,3
Étude PC									
PA systolique									
Placebo	152,8	154,6	1,8	--	NM	NM	--	--	--
Per 4-16 mg/d en 1 prise	155,8	144,8	-11,0 ¹	-12,8	NM	NM	--	--	--
Per 4-16 mg/d en 2 prises	151,8	140,4	-11,4 ¹	-13,2	NM	NM	--	--	--
PA diastolique									
Placebo	100,5	97,9	-2,6	--	NM	NM	--	--	--

Per 4-16 mg/d en 1 prise	100,3	92,1	-8,2 ¹	-5,6	NM	NM	--	--	--
Per 4-16 mg/d en 2 prises	99,5	90,9	-8,6 ¹	-6,0	NM	NM	--	--	--

1. Différence statistiquement significative entre le perindopril et le placebo ($p \leq 0,05$)

NM Non mesuré – La pression artérielle au moment du pic de concentration n’a pas été mesurée dans l’étude PC.

Insuffisance cardiaque congestive

Résultats relatifs à l’efficacité

La **première étude pivot (rapport NP 32)** était une étude multicentrique de phase III, menée en double aveugle, contrôlée versus placebo. Le but de cette étude consistait à évaluer l’efficacité et l’innocuité de COVERSYL® (perindopril erbumine, de 2 à 4 mg) à raison d’une prise quotidienne pendant 3 mois chez 125 patients externes atteints d’insuffisance cardiaque congestive chronique (ICC) recevant un traitement de fond par diurétique avec ou sans digitalique. Soixante-et-un (61) patients ont été affectés au hasard au groupe traité par le perindopril et 64, au groupe placebo.

Le critère principal d’efficacité était le nombre de patients ayant répondu au traitement selon une évaluation globale de l’efficacité. La réponse a été définie selon les paramètres combinés suivants : amélioration du score global de gravité de l’insuffisance cardiaque (IC) entre la visite 0 (jour 1) et la visite 3 (jour 90), augmentation de la durée de l’épreuve d’effort ≥ 10 % entre les visites 0 et 3, stabilité ou diminution de la dose de diurétique et/ou de digitalique, absence d’administration parentérale de diurétiques ou de dérivés nitrés, absence d’arrêt prématuré de l’étude pour un ou plusieurs des motifs suivants : décès, effet indésirable, inobservance du traitement à l’étude, patient perdu de vue. Les patients chez qui un ou plusieurs de ces paramètres n’ont pu être évalués ont été considérés comme n’ayant pas répondu au traitement. Les critères secondaires d’efficacité étaient le changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA entre les visites 0 et 3, le score global de gravité de l’IC, la durée de l’épreuve d’effort et le ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire.

S’agissant des résultats d’efficacité sur le critère principal, le nombre (et le pourcentage) de patients ayant atteint ce critère a été de 56 % (34 sur 61) et de 31 % (20 sur 64) dans le groupe traité par le perindopril et dans le groupe placebo, respectivement. Cette différence était significative sur le plan statistique ($p = 0,006$).

L’évaluation de l’innocuité a été réalisée à partir du nombre de patients présentant des événements indésirables (EI) conduisant à l’arrêt de l’étude, du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs EI (plaintes spontanées, à l’exception de celles déjà formulées dans les dossiers au début de l’étude) et du nombre de patients ayant présenté des changements cliniques significatifs par rapport aux résultats de laboratoire au début de l’étude.

Cette étude contrôlée versus placebo en double aveugle d’une durée de 3 mois a montré que le perindopril erbumine (de 2 à 4 mg par voie orale en une prise par jour) avait conduit à une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque congestive chronique légère à modérée recevant un diurétique et un digitalique en traitement de fond. L’amélioration clinique a été confirmée par une augmentation de la durée de l’épreuve d’effort et associée à un profil d’innocuité clinique et biologique favorable.

Tableau 11 – Résultats d’efficacité pour les critères d’évaluation primaire et secondaire des études dans l’indication de l’insuffisance cardiaque congestive

Critères d’évaluation	Valeur associée pour le perindopril	Valeur associée pour le placebo	Valeur <i>p</i> (population FAS)
Étude NP00032			
Variation p/r au début de l’étude : Durée de l’épreuve d’effort	Perindopril : +130 ± 19 sec	Placebo : +23 ± 19 sec	<i>p</i> < 0,001
Critères d’évaluation secondaires			
Classe d’IC	-0,6 ± 0,1	-0,2 ± 0,1	<i>p</i> = 0,017
Score total d’IC	-3,1 ± 0,5	-0,5 ± 0,5	<i>p</i> < 0,001
Ratio cardiothoracique	-0,023 ± 0,008	-0,006 ± 0,005	<i>p</i> = 0,071
Étude NP05251			
Variation p/r au début de l’étude : Durée de l’épreuve d’effort	Perindopril : 75,4 ± 126,3 sec 106 ± 149 sec	Placebo : 46,9 ± 148,9 sec 1,2 ± 145 sec	<i>p</i> = 0,152 <i>p</i> = 0,023
Patients correspondant aux classes III-IV de la NYHA seulement			

IC: Insuffisance Cardiaque p/r : par rapport

La **seconde étude pivot (rapport NP 5251)** intitulée « Étude du perindopril pour le traitement de l’insuffisance cardiaque congestive. Une étude de six mois multicentriques en double aveugle du perindopril versus placebo » était également une étude de phase III. Le but de cette étude consistait à évaluer l’efficacité et l’innocuité du perindopril erbumine à raison de 2 à 4 mg en une prise par jour pendant 6 mois chez 212 patients externes atteints d’insuffisance cardiaque congestive (ICC) qui recevaient un traitement de fond par diurétique avec ou sans digitalique.

Cent six (106) patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe traité par le perindopril et 106 dans le groupe placebo.

Le critère principal d’efficacité était la variation de la durée de l’épreuve d’effort. Les critères secondaires étaient les suivants : variation du score global de gravité de l’IC et changement de classe fonctionnelle selon la classification de la NYHA, variation du ratio cardiothoracique (C/T) à la radiographie pulmonaire, variation de la fraction d’éjection ventriculaire gauche (FÉVG), débit cardiaque (DC), consommation maximale d’O₂ (VO₂ max) et seuil anaérobie, et nombre de patients ayant répondu au traitement selon l’évaluation globale de l’efficacité.

L’augmentation de la durée de l’épreuve d’effort a été plus importante dans le groupe traité par le perindopril comparativement au groupe placebo, mais la différence n’a pas été statistiquement significative; l’augmentation de la durée a été respectivement de 84,4 (déviations standard de 126,4) et de 55,0 (déviations standard de 148,5) secondes (*p* = 0,21) dans l’analyse per protocole. La valeur *p* était de 0,15 pour l’analyse en intention de traiter.

L’évaluation de l’innocuité a été réalisée à partir du nombre de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) conduisant à l’arrêt de l’étude, du nombre de patients ayant présenté un

ou plusieurs EI (plaintes spontanées, à l'exception de celles déjà formulées dans les dossiers au début de l'étude) et du nombre de patients ayant obtenu des changements cliniques significatifs par rapport aux résultats de laboratoire au début de l'étude.

Cette étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de six mois menés auprès de 212 patients a montré que le perindopril erbumine (de 2 à 4 mg par voie orale en une prise par jour) avait conduit à une amélioration des signes cliniques et des symptômes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique recevant un diurétique ou un diurétique et un digitalique en traitement de fond. Cette amélioration a été clairement démontrée et était statistiquement significative chez les patients plus gravement atteints.

Patients hypertendus et/ou en post-infarctus du myocarde et atteints d'une maladie coronarienne stable

Résultats relatifs à l'efficacité

L'étude EUROPA a démontré que le perindopril réduisait significativement le risque relatif pour le critère principal d'efficacité composite (ARR= -1,9 %, Tableau 12). Cet effet bénéfique est largement attribuable à la réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Cet effet bénéfique du perindopril sur le critère principal, avéré après environ un an de traitement, est devenu statistiquement significatif après trois ans de traitement ([Figure 1](#)). La réduction des pressions artérielles systolique et diastolique était supérieure de $4,9 \pm 16,3$ mmHg et $2,4 \pm 8,7$ mmHg dans le groupe traité avec le perindopril par rapport au groupe recevant le placebo durant toute l'étude ([Figure 2](#)).

Tableau 12 – Critère principal et réduction du risque relatif

	Perindopril (N = 6 110)	Placebo (N = 6 108)	RRR [IC de 95 %]	p
Critère composite				
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal ou arrêt cardiaque	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % [9 à 29]	0,0003
Paramètres du critère composite				
Mortalité cardiovasculaire	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 % [-3 à 28]	0,107
IM non fatal	295 (4,8 %)	378 (6,2 %)	22 % [10 à 33]	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 % [-47 à 80]	0,22

RRR : réduction du risque relatif; IM : infarctus du myocarde; IC : intervalle de confiance

Aucune différence significative quant au nombre de décès entre les groupes (375 dans le groupe perindopril et 420 dans le groupe témoin) n'a été notée. Dix patients sont cependant décédés durant la phase préliminaire en mode ouvert de l'essai; 7 de causes cardiovasculaires, y compris l'accident vasculaire cérébral. Pendant l'étude, un total de 795 patients (sur 12 230; 6,5%) sont décédés, dont 464 (58%) de cause cardiovasculaire.

Le résultat était semblable pour tous les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, de la maladie sous-jacente ou des traitements concomitants ([Figure 3](#)).

Figure 1 – Délai de survenue du premier événement du critère principal

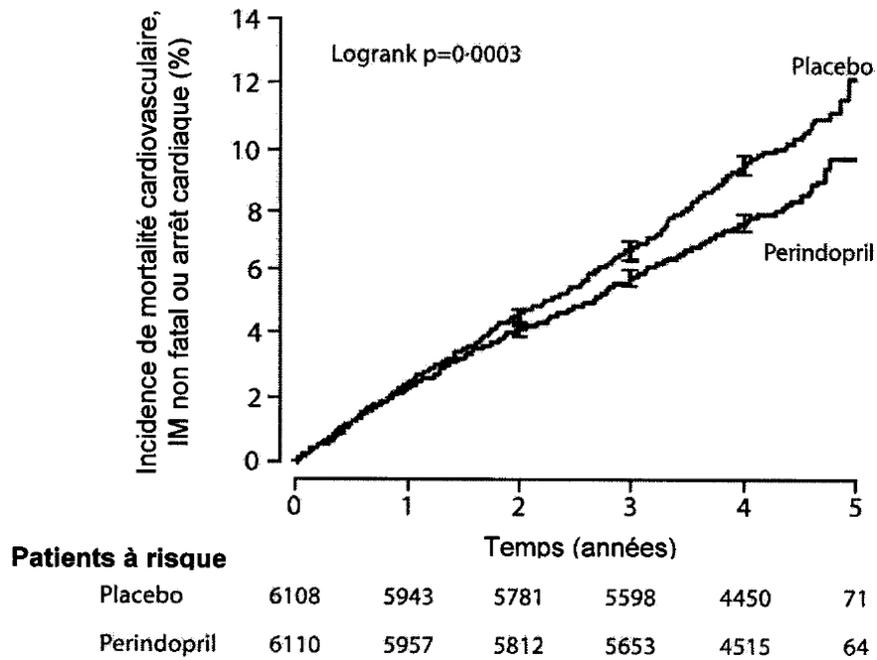


Figure 2 – Pression artérielle systolique et diastolique pour les groupes perindopril et placebo (période de traitement en double aveugle)

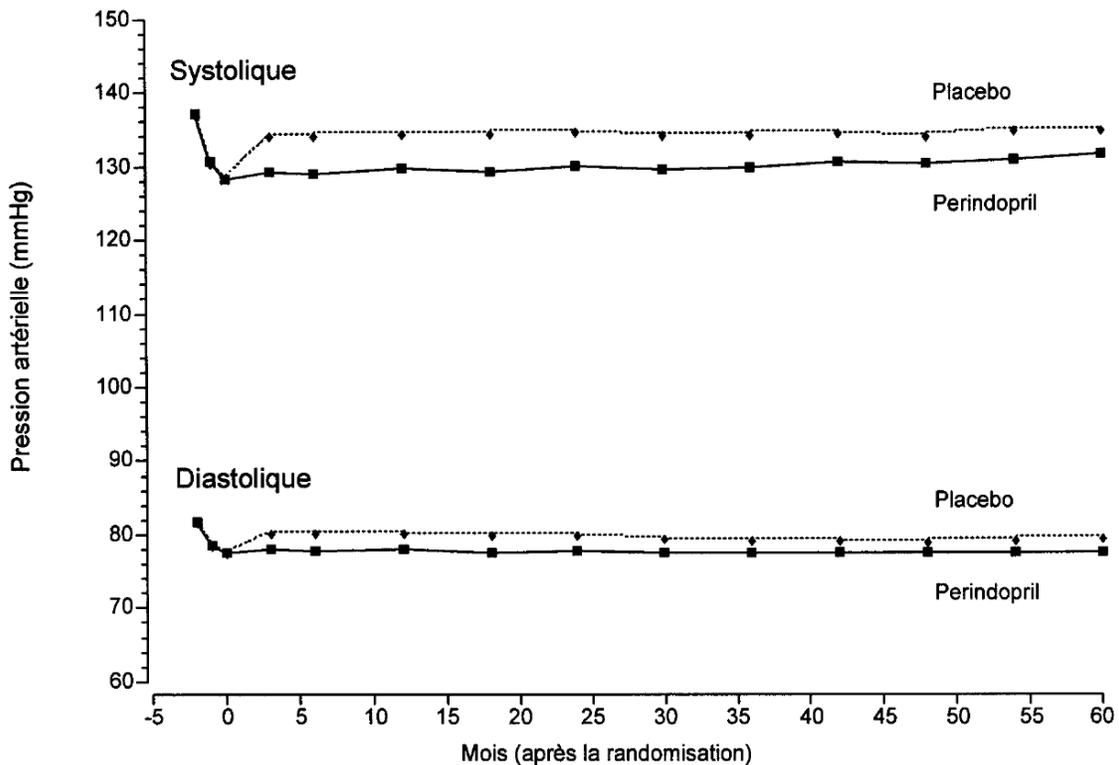
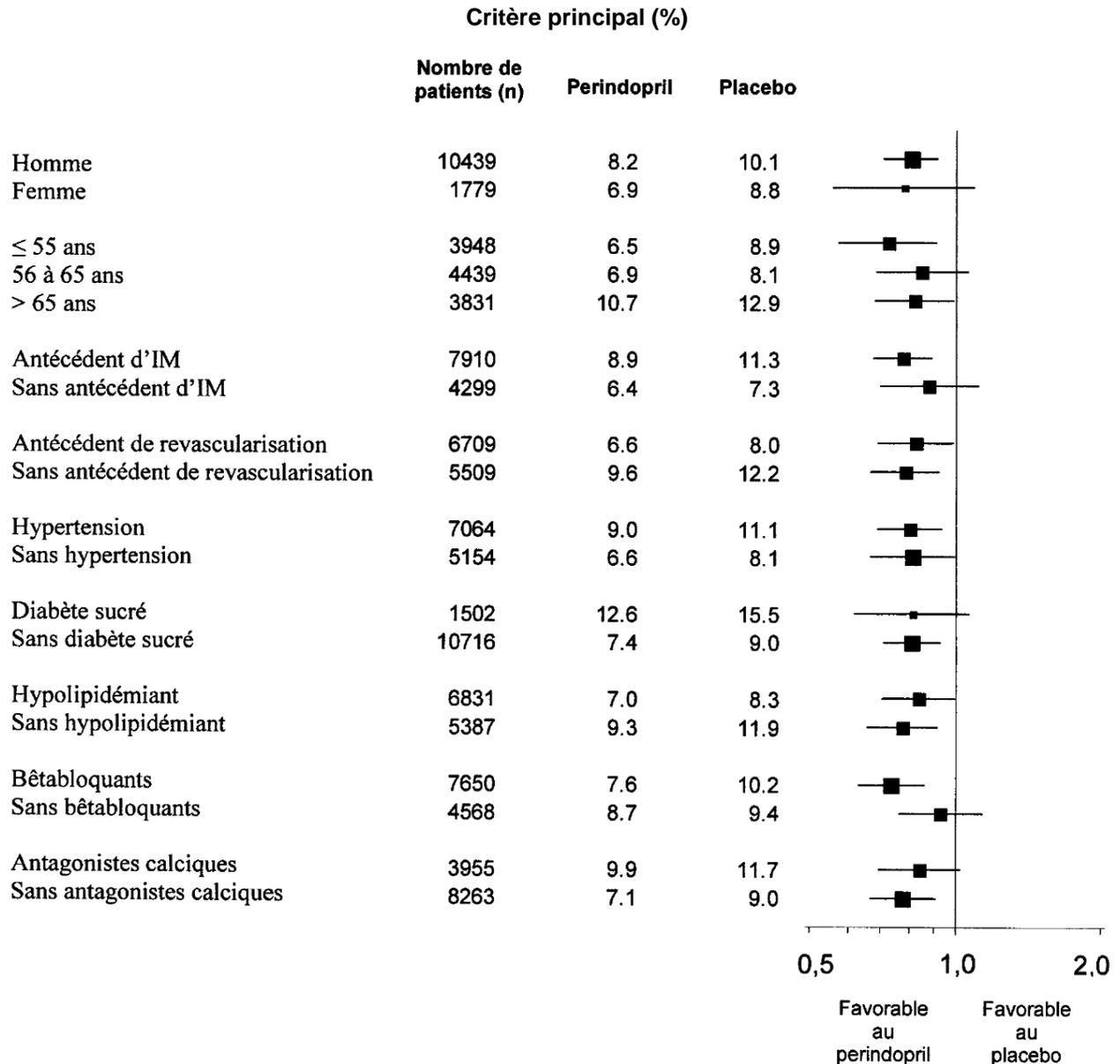


Figure 3 – Effet du traitement par le perindopril dans les sous-groupes prédéfinis



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	IV	M	704 (693-715)
		F	679 (667-690)
Souris	PO	M	> 2500
		F	> 2500
Rat	IV	M	323 (315-331)
		F	423 (407-440)
Rat	PO	M	> 3000
		F	> 3000
Chien	PO	M	> 1600
		F	> 1600

Aucun cas de mortalité n'a été rapporté lors des études par voie orale (PO) chez les rats et les souris.

Les signes de toxicité observés chez les animaux traités par voie intraveineuse (IV) ont été les suivants :

- Symptômes convulsifs et dyspnée grave chez les souris;
- Hypermobilité considérable chez les rats;
- Décès par un arrêt respiratoire dans les minutes suivant l'injection.

Chez les chiens traités par voie orale avec des doses croissantes de perindopril erbumine, des vomissements, une diminution de l'activité, de la salivation et des symptômes de tachycardie, mais sans mortalité ont été observés.

Études de toxicité chronique

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
---------	---------------------	-------------------------	---------------	----------------------	-------------

Rat (OFA)	3 mois	10 M + 10 F	PO	0, 1, 5, 30	<p>1 mg/kg : dose non toxique</p> <p>5 mg/kg : effets sur la croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -16% et -4% chez les mâles et les femelles respectivement [Mâles : diminution significative à partir de S9; femelles : pas de différence statistique]) et l'urémie (+53% et +5% chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin).</p> <p>30 mg/kg : effets sur les paramètres des globules rouges (-12% et -9% chez les mâles et les femelles respectivement comparativement au groupe témoin) et effets clairs sur la mortalité (2 morts (1M, 1F) dans le groupe traité; aucun mort dans le groupe témoin); croissance (gain de poids moyen comparativement au groupe témoin de -25% et -10% chez les mâles et les femelles respectivement [mâles : diminution significative à partir de S3; femelles : pas de différence statistique]); ingestion de nourriture (-5% et -8% comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement); urémie (+244% et +104% comparativement au groupe témoin chez les mâles et les femelles respectivement) et créatininémie (comparativement au groupe témoin, les augmentations varient entre +7,2% et +42% chez les mâles et entre +4% et +42% chez les femelles). Des cas de néphrite tubulaire ont été observés chez 4 animaux sur 20.</p>
-----------	--------	-------------	----	-------------	---

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
---------	---------------------	--------------------------	---------------	----------------------	-------------

Rat (Wistar)	6 mois	20 M + 20 F	PO	0, 1, 3, 12	<p>Légère diminution de l'ingestion d'aliments à 3 mg/kg et 12 mg/kg (Mâles : dans le groupe à 3 mg/kg/jour, légère baisse transitoire de la consommation alimentaire aux semaines 3 (-13 %), 6 (-10 %) et 7 (-8 %). Après la semaine 7, la consommation alimentaire moyenne variait autour de la valeur témoin \pm 6 %.</p> <p>Dans le groupe à 12 mg/kg/jour, la chute transitoire de la consommation alimentaire a été particulièrement prononcée de la S2 à la S7 : -8 à -16 %. Ensuite, la valeur a fluctué de -6 % à +1 % autour de la valeur témoin.</p> <p>Femelles : aucune différence au cours de l'étude.</p> <p>Polydipsie marquée dans tous les groupes, accompagnée de polyurie, plus particulièrement chez les mâles.</p> <p>Consommation d'eau, comparativement au groupe témoin :</p> <p>Mâles :</p> <p>1 mg/k/jour : +29 % à +51 % à partir de la S9. 3 mg/kg/jour : +93 % à +139 % à partir de la S7 12 mg/kg/jour : +90 % à +129 % à partir de S5</p> <p>Polydipsie réversible, tel que démontré par l'étude de recouvrement.</p> <p>Femelles : pas de différence significative entre les groupes traités et le groupe témoin. Augmentation de la consommation d'eau dans les groupes à 1 et 3 mg/kg/jour (+11 et +9 % respectivement) et baisse modérée de la consommation dans le groupe à dose plus forte (-2,8 %) de S1 à S26.</p> <p>Volume urinaire, comparativement aux groupes témoin :</p> <table border="1"> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : +93 %</td> <td>1 mg/kg/jour : +49 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : +108 %</td> <td>3 mg/kg/jour : +59 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : +63 %</td> <td>12 mg/kg/jour : +17 %</td> </tr> </table> <p>Chez les mâles : changements biochimiques liés aux troubles de la fonction rénale.</p> <p>Tout au long de l'étude :</p> <p>Urémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <table border="1"> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : +19 %</td> <td>1 mg/kg/jour : +1,5 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : +226 %</td> <td>3 mg/kg/jour : +8,7 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : +363 %</td> <td>12 mg/kg/jour : +15 %</td> </tr> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : +93 %	1 mg/kg/jour : +49 %	3 mg/kg/jour : +108 %	3 mg/kg/jour : +59 %	12 mg/kg/jour : +63 %	12 mg/kg/jour : +17 %	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : +19 %	1 mg/kg/jour : +1,5 %	3 mg/kg/jour : +226 %	3 mg/kg/jour : +8,7 %	12 mg/kg/jour : +363 %	12 mg/kg/jour : +15 %
Mâles :	Femelles :																				
1 mg/kg/jour : +93 %	1 mg/kg/jour : +49 %																				
3 mg/kg/jour : +108 %	3 mg/kg/jour : +59 %																				
12 mg/kg/jour : +63 %	12 mg/kg/jour : +17 %																				
Mâles :	Femelles :																				
1 mg/kg/jour : +19 %	1 mg/kg/jour : +1,5 %																				
3 mg/kg/jour : +226 %	3 mg/kg/jour : +8,7 %																				
12 mg/kg/jour : +363 %	12 mg/kg/jour : +15 %																				

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
---------	---------------------	-----------------------------	---------------	----------------------	-------------

				<p>Créatininémie moyenne, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -0,8 % 1 mg/kg/jour : -1,4 % 3 mg/kg/jour : +17 % 3 mg/kg/jour : -1,4 % 12 mg/kg/jour : +27 % 12 mg/kg/jour : +1,1 %</p> <p>Sodium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : -2,9 % 1 mg/kg/jour : -1,7 % 3 mg/kg/jour : -3,9 % 3 mg/kg/jour : -1,2 % 12 mg/kg/jour : -2,9 % 12 mg/kg/jour : +1,0 %</p> <p>Potassium plasmatique moyen, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +2,9 % 1 mg/kg/jour : +1,8 % 3 mg/kg/jour : +13,1 % 3 mg/kg/jour : +1,5 % 12 mg/kg/jour : +20 % 12 mg/kg/jour : +2,4 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de créatinine, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +14 % 1 mg/kg/jour : +1,3 % 3 mg/kg/jour : +9,1 % 3 mg/kg/jour : +19 % 12 mg/kg/jour : +9,1 % 12 mg/kg/jour : +6,3 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de sodium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +32 % 1 mg/kg/jour : +6,5 % 3 mg/kg/jour : -15 % 3 mg/kg/jour : +0,8 % 12 mg/kg/jour : -33 % 12 mg/kg/jour : -15 %</p> <p>Excrétion rénale moyenne de potassium, comparativement aux groupes témoin :</p> <p>Mâles : Femelles :</p> <p>1 mg/kg/jour : +48 % 1 mg/kg/jour : +43 % 3 mg/kg/jour : +30 % 3 mg/kg/jour : +44 % 12 mg/kg/jour : +18 % 12 mg/kg/jour : +15 %</p>
--	--	--	--	--

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
---------	---------------------	-------------------------	---------------	----------------------	-------------

Augmentation de l'incidence de néphrite interstitielle et néphrite tubulaire.

Néphrite interstitielle :

	Témoin 12 mg/kg/jour	1 mg/kg/jour	3mg/kg/jour
Mâles	0 10/15	0	3/16
Femelles	0 0	0	0

Néphrite tubulaire :

	Témoin 12 mg/kg/jour	1 mg/kg/jour	3mg/kg/jour
Mâles	0 5/15	0	1/16
Femelles	0 0	0	0

Augmentation de la masse des reins, particulièrement aux doses élevées (mâles : augmentation dans les groupes traités, comparativement au groupe témoin, de +6 %, +16 % et +15 % respectivement, statistiquement significatif dans les groupes avec les deux plus fortes doses; femelles : augmentation de +6 %, +4 % et +9 % respectivement dans les 3 groupes traités, statistiquement significatif dans le groupe à 12 mg/kg/jour). Tous ces troubles de la fonction rénale ont été réversibles. Anémie et lymphocytose réversible chez les mâles aux doses moyennes et élevées.

Numération des globules rouges (NGR) :

Mâles : 3 mg/kg/jour : diminution de -2 % à -7 % (statistiquement significatif à la S14); 12 mg/kg/jour : diminution statistiquement significative de -9 % à -11 % comparativement au groupe témoin.

Femelles : baisse (-5 %) de la NGR seulement à la S26 à la plus forte dose.

Lymphocytes :

Mâles : 3 mg et 12 mg/kg/jour : augmentation statistiquement significative de + 15 % comparativement au groupe témoin.

Femelles : numération des lymphocytes comparable dans tous les groupes.

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information																							
					<p>Augmentation, dose dépendante, de la glycémie (tout au long de la période de traitement, pour les mâles : +19 % et +23 % et pour les femelles : +5,6 % et +3,6 % dans les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin) et du cholestérol (femelles : les groupes sont demeurés comparables tout au long de l'étude; mâles : le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour sont demeurés comparables tout au long de l'étude; pour les groupes à 3 et 12 mg/kg/jour respectivement, les augmentations du cholestérol sanguin total ont été de + 15 % et + 19 % comparativement au groupe témoin).</p> <p>Hypoprotéinémie modérée (mâles : la plus forte baisse a été observée à la S14, soit -3 %, -7 % et -6 % comparativement au groupe témoin pour les 3 groupes traités respectivement; femelles : effet maximal (-3 %) observé dans le groupe à 3 mg/kg/jour aux S14 et S26).</p> <p>Réduction de la masse cardiaque comparativement aux groupes témoin :</p> <table data-bbox="813 940 1565 1071"> <tr> <td>Mâles :</td> <td>Femelles :</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/jour : -12 %</td> <td>1 mg/kg/jour : -8 %</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg/jour : -23 %</td> <td>3 mg/kg/jour : -9 %</td> </tr> <tr> <td>12 mg/kg/jour : -10 %</td> <td>12 mg/kg/jour : -10 %</td> </tr> </table> <p>Toutes ces valeurs sont statistiquement plus basses que celles du groupe témoin. Effet réversible après l'arrêt du traitement pour tous les groupes traités.</p> <p>Emphysème bulleux plus fréquents dans les poumons des animaux traités :</p> <table data-bbox="813 1268 1565 1373"> <thead> <tr> <th></th> <th>Témoin</th> <th>1 mg/kg/jour</th> <th>3mg/kg/jour</th> <th>12 mg/kg/jour</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mâles</td> <td>0</td> <td>2/15</td> <td>13/16</td> <td>13/15</td> </tr> <tr> <td>Femelles</td> <td>4/15</td> <td>9/15</td> <td>11/15</td> <td>13/15</td> </tr> </tbody> </table>	Mâles :	Femelles :	1 mg/kg/jour : -12 %	1 mg/kg/jour : -8 %	3 mg/kg/jour : -23 %	3 mg/kg/jour : -9 %	12 mg/kg/jour : -10 %	12 mg/kg/jour : -10 %		Témoin	1 mg/kg/jour	3mg/kg/jour	12 mg/kg/jour	Mâles	0	2/15	13/16	13/15	Femelles	4/15	9/15	11/15	13/15
Mâles :	Femelles :																											
1 mg/kg/jour : -12 %	1 mg/kg/jour : -8 %																											
3 mg/kg/jour : -23 %	3 mg/kg/jour : -9 %																											
12 mg/kg/jour : -10 %	12 mg/kg/jour : -10 %																											
	Témoin	1 mg/kg/jour	3mg/kg/jour	12 mg/kg/jour																								
Mâles	0	2/15	13/16	13/15																								
Femelles	4/15	9/15	11/15	13/15																								

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Fischer 344)	18 mois	20 M + 20 F	PO	0; 0,75; 2; 7,5	<p>Pour toutes les doses : retard de croissance (mâles : diminution du gain de poids comparativement au groupe témoin tout au long de l'étude variant de -9 à -16 % dans le groupe à 0,75 mg/kg/jour et de -7 % à -11 % dans les 2 groupes à doses plus élevées; femelles : -4 % à -6 % comparativement au groupe témoin à partir de la deuxième semaine de traitement, avec un maximum de -11 %, -10 % et -7 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement) avec une réduction transitoire de l'ingestion de nourriture (n'excédant pas -16 % chez les mâles et -19 % chez les femelles).</p> <p>Augmentation de l'urémie, en fonction de la dose (mâles : durant la première série de prélèvements sanguins (12^e semaine), augmentations de +12 %, +36 % et +87 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +136 %, +225 % et +254 % respectivement; femelles : durant la première série de prélèvements sanguins, -8 %, +16 % et +37 % dans les 3 groupes traités respectivement; à la fin de l'étude, l'augmentation était de +41 % et +76 % dans les 2 groupes à plus faibles doses et +125 % à la S53 pour le groupe à dose plus élevée) et de la créatinine (mâles : à la fin de l'étude, la valeur atteignait +21 %, +37 % et +37 % dans les groupes à 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour respectivement, comparativement au groupe témoin; femelles : en raison d'un grand nombre de données manquantes, aucune hétérogénéité statistique n'a été rapportée entre les groupes) et élimination urinaire de sodium (mâles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +73 % à +129 %, de +34 % à +82 %, et de +47 % à +49 % dans les 3 groupes traités respectivement; femelles : les différences comparativement au groupe témoin ont atteint de +57 % à +142 %, de +57 % à +132 % et de +38 % à +86 % dans les 3 groupes traités respectivement).</p> <p>L'étude histologique a confirmé la présence de lésions rénales avec des signes de néphropathie chronique aux doses élevées.</p> <p>Anémie observée (hémoglobine : mâles : une réduction significative a été observée chez les animaux traités comparativement au groupe témoin, soit -3 % à partir de la S52, de -6 % à -8 % et de -3 % à -9 % dans les 3 groupes traités, respectivement; femelles : la réduction a été significative (-5 %) seulement dans le groupe à la plus forte dose).</p>

S = semaine

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux/ groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Rat (Wistar)	14 semaines	S- : 7 groupes de 18 M N : 5 groupes de 12 M S+ : 5 groupes de 12 M	PO	S- : 0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 N et S+ : 0; 4; 8; 16; 32	S- : symptômes rénaux à partir de 2 mg/kg. S+ : 32 mg/kg n'a produit aucun effet rénal majeur même suite à l'analyse histologique. La réversibilité des effets a été améliorée par un retour à une diète normosodée.
Singe (macaque de Buffon)	3 mois	3 M + 3 F	PO	0; 0,5; 2,5; 10	Tous les groupes : perte d'appétit. Groupe à plus forte dose seulement : diminution du poids comparativement au poids avant le traitement (chez les mâles, perte de poids variant de -21,9 % à +5,2 % dans le groupe témoin et de -6,3 % à -12,2 % dans le groupe traité; chez les femelles, de -1,7 % à -5,9 % dans le groupe témoin et de -6,7 % à -12,9 % dans le groupe traité; pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité). L'examen histologique (les reins et le foie particulièrement) a seulement révélé des anomalies dues aux agents infectieux.
Singe (macaque de Buffon)	1 an	6 M + 6 F (groupes témoin et à dose élevée) 4 M + 4 F (groupes à dose faible et moyenne)	PO	0; 1; 4; 16	Dans le groupe à dose élevé, 1 F et 2 M sont morts ou ont dû être sacrifiés pour des raisons d'éthique en raison de diarrhée importante. Autrement, les effets du traitement ont été jugés mineurs et seule la réduction de poids des mâles traités a été liée au médicament (c.-à-d. 8 %, 16 % et 9 % plus bas que les valeurs témoin pour les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement).
Singe (macaque de Buffon)	27 à 63 jours selon le profil biochimique individuel	2 M + 2 F (témoin) 4 M + 4 F (traité)	PO	Initialement 100 mg	Aux doses élevées, le produit a causé des lésions rénales de type néphrose osmotique qui ont été entièrement réversibles suite à l'arrêt du traitement.

Études de toxicité chronique (suite)

Espèces	Durée du traitement	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'admin.	Posologie mg/kg/jour	Information
Chien (Beagle)	6 mois	6 M + 6 F (groupe témoin contrôle et à dose élevée) 4 M + 4 F (autres groupes)	PO	0, 1, 5, 25	Variations pondérales (sur toute la période de traitement, comparativement aux groupes témoin, le poids était de +39 %, +6,8 %, +11,3 % chez les mâles et -27 %, -14 %, -79 % chez les femelles dans les groupes à 1, 5, 25 mg/kg/jour respectivement). Chute de pression artérielle, particulièrement la pression artérielle diastolique à la dose élevée. Sur toute la période de traitement, la chute moyenne de la PAD (mesurée en mmHg) comparativement aux groupes témoin a été : 1,5 h après l'administration 24 h après l'administration Mâles -22 % -17 % Femelles -23 % -17 %

PAD : pression artérielle diastolique ; S- : diète à faible teneur en sodium ;
N : diète à teneur normale en sodium ; S+ : diète à forte teneur en sodium

Cancérogénicité : Aucune indication de cancérogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les souris B6 C3 F1 traitées par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de perindopril erbumine.

Aucune indication de cancérogénicité n'a été observée au cours de l'étude de 104 semaines avec les rats Fischer 344 traités par des doses orales de 0,75 mg, 2 mg et 7,5 mg/kg/jour de perindopril erbumine.

Au moins un inhibiteur de l'ECA a causé une augmentation du nombre de cellules tubulorénales acidophiles et de la fréquence d'oncocytomes chez les rats. On ignore si les inhibiteurs de l'ECA peuvent avoir le même effet chez l'humain. Il est toutefois rare que les cellules acidophiles évoluent en oncocytomes chez les humains et, lorsque le phénomène se produit, il est considéré comme étant bénin.

Génotoxicité : Les études avec le perindopril erbumine n'ont pas révélé de mutation génique (test de AMES et test des cellules du lymphome chez les souris), de mutation chromosomique (test de clastogénicité in vivo et in vitro et test du micronoyau) dans les procaryotes et les eucaryotes, ni de changements primaires au niveau de l'ADN de la levure (test de conversion génétique).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

Les études ont été conduites en administrant le perindopril erbumine par la voie orale. Les études pivots sont présentées dans les tableaux suivants.

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin.	Information
Rat	12 M + 24 F	0, 1, 3, 10	PO	Mâles : réduction de la croissance sans trouble de la fonction reproductive. Le gain de poids moyen comparativement au groupe

(Wistar)		<p>M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice.</p> <p>F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au GR7</p>		<p>témoin était de -30 %, -36 %, -35 % pour les groupes à 1, 3, 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Femelles: réduction de la croissance à la dose élevée. Durant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -10 % à -26 %. Durant la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain de poids moyen comparativement au témoin a été de -23 %, -21 % et -48 % dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corps jaunes a varié de 9,4 (-15 % comparativement au groupe témoin) à 10,0 (-9,9 %).</p> <p>Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.</p>
Rat (Wistar)	30 M + 30F	<p>0, 1, 2, 4</p> <p>M : 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice.</p> <p>F : 14 avant l'accouplement jusqu'au GR20 ou jusqu'à la mise bas.</p>	PO	<p>La croissance des animaux a été retardée.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement comparativement à 97 % dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites aux doses moyennes et élevées (le pourcentage d'accouplement efficace des femelles reproductrices G₀ dans les 2 groupes à plus fortes doses a été 0,97 et 0,93 respectivement comparativement à 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles. Les fœtus des mères traitées avec la dose élevée ont présenté une incidence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe témoin) et de retard d'ossification du sternum (18 %, 20 %, 38 % dans les 3 groupes traités respectivement), mais sans effet tératogénique.</p> <p>Le taux de mortalité des petits de G₁ était plus élevé à forte dose (le taux de mortalité à la naissance n'a pas été affecté par le traitement; il était de 0 % dans les groupes à plus faibles doses et 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoin; le taux de mortalité entre J1 et J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 %, 5,4 % dans les groupes à 1, 2, 4 mg/kg/jour respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin) et leur croissance et développement physique ont été retardés. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G₁, la gestation des femelles G₁ et les caractéristiques des petits G₂.</p>

GR (n) = n^e jour de grossesse; G = génération; J = jour

Études de tératogénicité

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin.	Information
Souris (NRMI)	De 31 à 37 F inséminées	0; 1; 4,5; 20 de GR6 à GR15	PO	Mise à part une légère, quoique non significative, baisse de poids des mères traitées avec la dose élevée entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (comparativement au groupe témoin : -14,9 %), aucune anomalie, et plus particulièrement, aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été observée.
Rat (Wistar)	25 F traitées	0, 1, 4, 16 de GR6 à GR7	PO	Mères : augmentation de la consommation d'eau (durant la première semaine de traitement, augmentation moyenne de +4,0 g, +5,0 g et +3,9 g/jour pour les groupes à 1, 4, 16 mg/kg/jour respectivement, soit +567 %, +733 % et +550 % comparativement au groupe témoin; durant la seconde semaine de traitement, l'augmentation de consommation d'eau était de +39 %, +42 % et +165 % comparativement au groupe témoin dans les 3 groupes traités respectivement). Le développement intra-utérin des fœtus n'a pas changé bien qu'il y ait eu une plus forte incidence d'hydronéphrose qui semblait être liée à la dose (2 cas avec les doses faibles et intermédiaires; 5 cas avec la dose élevée) et un retard d'ossification dans le groupe à dose élevée seulement (c.-à-d. 11,5 %, 15,5 %, 21,1 % dans les 3 groupes traités respectivement, comparativement à 11,6 % dans le groupe témoin. Aucun signe de tératogénicité.
Lapin (Néo- Zélandais)	Contrôle C ₁ : 18 F Contrôle C ₂ : 27 F Traités : 18 F 27 F 24 F	Eau sans NaCl : 0 Eau avec 0,9 % NaCl : 0 0,5 1,5 5,0 De GR6 à GR18	PO	Dans ces conditions, il n'y a pas eu de toxicité maternelle ni d'effet embryotoxique ou tératogénique sur les fœtus. Une légère augmentation de pertes post-implantation (c.-à-d. 21,2 % comparativement à 11 % dans le groupe témoin.
Singe (macaque de Buffon)	10 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes	0 1 4 16 De GR 20 à GR 50	PO	2 animaux dans chaque groupe sont morts suite à des épisodes de diarrhée. À 16 mg/kg, la toxicité maternelle a entraîné une baisse de la consommation d'eau (-45 % comparativement au groupe témoin) durant la période de traitement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus.

GR (n) = n^e jour de grossesse

Aucun effet tératogène n'a été révélé avec le perindopril lors des études avec les rats, souris, lapins et macaque de Buffon enceintes. Sur une base de mg/m², les doses utilisées lors de ces études représentaient 6 fois (chez les souris), 670 fois (chez les rats), 50 fois (chez les lapins) et 17 fois (chez les macaques de Buffon), la dose maximale recommandée chez l'homme (assumant une adulte de 50 kg). Sur une base de mg/kg, ces multiples représentent 60 fois (chez les souris), 3750 fois (chez les rats),

150 fois (chez les lapins) et 50 fois (chez les macaques de Buffon), la dose maximale recommandée chez l'homme.

Études postnatales

Espèces	Nombre d'animaux / groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin.	Information
Rat (Wistar)	4 groupes de 30 F accouplées / groupe	0 1 2 3 1 fois/jour 7 jours/semaine De PC 15 à PP 21	PO	À la dose élevée, diminutions faibles mais significatives de la consommation de nourriture (chez les femelles (F0), la diminution de la consommation de nourriture variait de -3,8 % à -9,3 % comparativement au groupe témoin). Tous les autres paramètres reliés aux mères ou aux petits sont demeurés inchangés.

PC (n) = n° jour post-coït

PP (n) = n° jour post-partum

Études postnatales (suite)

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin.	Information
Rat (Wistar)	4 groupes 25 F 25 F 25 F 25 F	0 1 4 16 teneur en sodium dans la nourriture des rats : 0,65 g.kg. ⁻¹ 1 fois/jour 7 jours/semaine de GR 17 jusqu'au sacrifice	PO	<p>Aux doses intermédiaires et élevées, une toxicité maternelle a été observée à la fin de la gestation et a causé une baisse de la consommation de nourriture (24,1 g/jour, 22,0 g/jour et 20,5 g/jour dans les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, c.-à-d. -4 %, -12 %, -18 % comparativement au groupe témoin) et un gain de poids (c.-à-d. -3,7 g et +1,6 g dans les groupes traités respectivement comparativement à +9,1 g dans le groupe témoin).</p> <p>La dystocie a causé le décès de 4 F durant la mise bas à la dose élevée. Il y a aussi eu significativement moins de nouveau-nés aux 3 doses (c.-à-d. à la naissance, le taux de mortalité était de 0,4 % chez les nouveau-nés des femelles du groupe témoin et 3,2 %, 4,5 % et 2,3 % chez les nouveau-nés des femelles des groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), bien que le poids moyen des petits G₁ soit demeuré le même.</p> <p>Durant la période de lactation, les doses intermédiaires et élevées ont entraîné une réduction du gain pondéral liée à la dose chez les mères G₀ (c.-à-d. un gain de poids de +36,9 g, +24,2 g, +17,3 g et +8,4 g pour le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit -34 %, -53 %, -77 % respectivement comparativement au groupe témoin), et pour les petits G₁ (c.-à-d. un gain pondéral durant cette période de +35,5 g, +36,1 g, +28,6 g et +22,8 g dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit +1,7 %, -19 %, -36 % respectivement comparativement au groupe témoin), avec une augmentation de la mortalité postnatale (c.-à-d. l'indice de viabilité à la fin du traitement était de 0,95, 0,87, 0,79 et 0,43 dans le groupe témoin et les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement). À la dose la plus forte, il y a eu un retard du développement physique et comportemental chez les petits G₁ (c.-à-d. le pourcentage de succès pour le test de détachement du pavillon de l'oreille sur LA2 était de 56 %, 24,5 % et 0 % pour le témoin et les groupes à 1 et 16 mg/kg/jour respectivement), une réduction de la fertilité des mères G₁ (déterminée par le pourcentage de femelles gestantes par rapport aux femelles accouplées, soit 100 % dans le groupe témoin et le groupe à 1 mg/kg/jour et 95 % et 74 % dans les groupes à 4 et 16 mg/kg/jour respectivement), la présence de polyurie chez les animaux G₁ (mâles : le volume urinaire était de 16,9 mL/24 h dans le groupe témoin comparativement à 37,4 mL/24 h pour le groupe à 16 mg/kg/jour, soit une augmentation de 121 %) et de lésions rénales chez les parents G₁ (néphropathies diffuses observées chez 5 % des mâles dans le groupe à 1 mg/kg/jour et chez 25 % des femelles et 60 % des mâles à la plus forte dose; incidence de reins en éponge de 20 % et 15 % chez les mâles et les femelles respectivement dans le groupe à la plus forte dose). Cependant, tous ces effets ont disparu dans la génération G₂.</p>

GR (n) = n^e jour de grossesse
G = génération

Études postnatales (suite)

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Posologie mg/kg/jour	Voie d'admin.	Information
Rat (Wistar)	2 groupes : 8 F accouplées 18 F accouplées	0 16 Teneur en sodium dans la nourriture des rats : 1,9 g.kg ⁻¹ Une fois/jour 7 jours/semaine De GR 17 jusqu'au sacrifice des mères	PO	Dans ces conditions de teneur en sodium dans la nourriture, le produit s'est avéré beaucoup moins toxique que dans l'étude précédente : bien que la croissance des mères ait été plus lente à la fin de la période de gestation (gain pondéral de +33,6 g dans le groupe témoin comparativement à +27,9 g dans le groupe traité, soit -17 %), il est devenu similaire au contrôle durant la période de lactation. Le nombre moyen de petits par portée était plus faible (c.-à-d. 12,8 % par femelle dans le groupe témoin comparativement à 11,2 % dans le groupe traité) et le taux de mortalité postnatale était 10 fois plus élevé, bien que le poids et la production d'urine des petits G ₁ aient été normaux et que les lésions rénales observées aient été les mêmes que ce qu'on observe normalement chez cette lignée de rat.

GR (n) = n^e jour de grossesse

G = génération

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro*

Le perindopril a été démontré comme étant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tant au niveau plasmatique que tissulaire. Le perindoprilate, la forme diacide du perindopril, a démontré une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le perindopril (CI₅₀ = 2 x 10⁻⁹M et 800 x 10⁻⁹M respectivement). Il a été démontré que les diacides actifs de perindopril (perindoprilate) et ramipril (ramiprilate) possèdent un potentiel inhibiteur semblable pour l'enzyme de conversion plasmatique du rat (CI₅₀ = 2 à 3 10⁻⁹M). Les deux diacides se sont révélés plus actifs que l'énalaprilate ou le captopril (CI₅₀ = 1 à 6 10⁻⁸M).

Études *in vivo*

Suite à une administration orale de perindopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), l'inhibition de l'ECA dans le plasma a été évaluée *in vivo* par la diminution de la réponse vasopressive à un apport intraveineux d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le perindopril a produit une réduction dose dépendante (34% à 0,1 mg/kg; 60% à 0,3 mg/kg et 92% à 1 mg/kg) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (150 ng/kg par voie I.V.), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (100 ng/kg par voie I.V.). Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale (≥90 %) de l'ECA plasmatique a été obtenue avec le perindopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) une heure après l'administration avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard. Après 4 semaines de traitement par voie orale (10 mg/kg) chez les rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'enzyme de conversion était principalement observée dans les reins (96%), l'aorte (64%), le cœur (52%), les poumons (36%) et le cerveau (26%). Le perindopril administré oralement à 1 mg/kg à des rats spontanément hypertendus saturés en sodium s'est révélé plus puissant que l'énalapril (1 mg/kg) tant en termes d'intensité (91% d'inhibition

comparativement à 64 %, 4 heures après l'administration) que de durée d'action (68% d'inhibition comparativement à 12 %, 12 heures après l'administration).

Chez l'homme, des doses uniques de perindopril (4 à 8 mg/jour) ont produit 80 % d'inhibition de l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, avec 40 à 60 % d'inhibition demeurant 24 heures après l'administration de la dose. Des doses orales répétitives de perindopril pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé l'effet d'inhibition sur l'ECA plasmatique et ont démontré que le perindopril produit des diminutions correspondantes de l'angiotensine II avec des augmentations significatives de l'activité de la rénine plasmatique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **COVERSYL**®

Comprimés de perindopril erbumine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **COVERSYL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **COVERSYL**.

Mises en garde et précautions importantes

- **COVERSYL** ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Administré pendant la grossesse, **COVERSYL** peut provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.
- Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez **COVERSYL**, arrêtez le traitement et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Pourquoi **COVERSYL** est-il utilisé?

COVERSYL est utilisé chez l'adulte pour :

- traiter l'hypertension (**pression artérielle élevée**) légère à modérée
- traiter l'**insuffisance cardiaque** légère à modérée, en association avec d'autres médicaments
- **réduire le risque de crise cardiaque** chez les patients atteints d'hypertension (pression artérielle élevée) et/ou chez les patients qui ont subi une crise cardiaque et qui sont atteints d'un type particulier de maladie du cœur (maladie coronarienne).

Comment **COVERSYL** agit-il?

COVERSYL fait partie d'une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -PRIL ». **COVERSYL** agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter le passage du sang. Cela aide à diminuer la pression artérielle. Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il est important de continuer de prendre **COVERSYL** de façon régulière, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans l'avis de votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients dans **COVERSYL**?

Ingrédient médicamenteux : perindopril erbumine

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe et stéarate de magnésium. Les comprimés à 4 mg et 8 mg contiennent aussi de la laque aluminique de chlorophylline comme colorant.

COVERSYL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 2 mg, 4 mg (sécable) ou 8 mg.

Ne prenez pas **COVERSYL** si :

- vous êtes allergique au perindopril erbumine ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de COVERSYL (voir Quels sont les ingrédients dans COVERSYL?).
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angio-œdème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
 - après avoir pris un autre inhibiteur de l'ECA;
 - en l'absence de cause connue (angio-œdème idiopathique).
- vous avez reçu un diagnostic d'angio-œdème héréditaire (un risque augmenté de faire une réaction allergique qui se transmet dans les familles).
- vous prenez un médicament contre l'insuffisance cardiaque qui contient l'association sacubitril / valsartan. Lorsque COVERSYL est administré avec l'association sacubitril / valsartan, le risque de réaction allergique grave (angio-œdème) est accru. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril / valsartan avant de commencer à prendre COVERSYL.
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins et vous prenez déjà un médicament pour baisser votre pression artérielle qui contient de l'aliskirène.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez; COVERSYL passe dans le lait maternel.
- vous êtes intolérant(e) au lactose (car COVERSYL contient du lactose) ou avez l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - Intolérance au galactose;
 - Déficit en lactase de Lapp;
 - Malabsorption du glucose-galactose.
- vous êtes sous dialyse ou recevez tout autre type de filtration sanguine; selon la machine utilisée, COVERSYL pourrait ne pas vous convenir.
- vous présentez un rétrécissement des vaisseaux sanguins dans un rein ou dans les deux reins (sténose de l'artère rénale).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre COVERSYL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez un historique de réactions allergiques (angio-œdème).
- vous êtes d'origine africaine.
- vous avez récemment subi ou allez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- vous avez l'un ou l'autre des problèmes de santé ci-dessous :
 - rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
 - problèmes de foie;
 - diabète ou problèmes de reins;
 - pression artérielle basse;
 - lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie autoimmune pouvant affecter de nombreuses parties du corps;
 - maladie de la peau appelée *sclérodémie* (durcissement ou épaissement de la peau);
 - état dans lequel votre corps libère en trop grande quantité une hormone appelée *aldostérone* dans votre sang (aldostéronisme primaire).
- vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments ci-dessous :
 - médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle :
 - aliskirène;
 - antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN »;
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril) pour traiter l'insuffisance cardiaque;
 - médicaments utilisés pour le traitement du cancer ou pour la prévention du rejet d'organe après une transplantation, p. ex. temsirolimus, évérolimus et sirolimus. Ces médicaments peuvent augmenter le risque de réaction allergique (angio-œdème);
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-IV]). On reconnaît les DPP-IV au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -GLIPTINE »;
 - médicaments pouvant affecter les cellules sanguines tels que :
 - allopurinol – pour traiter la goutte (un type d'arthrite);
 - procainamide – pour traiter les battements de cœur irréguliers;
- vous suivez un régime restrictif en sel.
- vous êtes sous hémodialyse.
- vous êtes déshydraté(e) ou avez récemment souffert de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs.
- vous êtes à risque de voir augmenter votre taux sanguin de potassium, ce qui peut être grave et peut survenir si vous prenez :
 - des succédanés du sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium;
 - un type de comprimés pour éliminer l'eau (diurétique d'épargne potassique) qui favorise la rétention du potassium dans le corps (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride);
 - d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans votre sang, p. ex. le triméthoprime, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- vous recevez des sels d'or (aurothiomalate de sodium) par injection.
- vous êtes sous aphaérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang).

Autres mises en garde à connaître :

COVERSYL peut causer des effets secondaires graves, notamment ceux-ci :

- **Réaction allergique / angio-œdème :** Des réactions allergiques (angio-œdème) provoquant une enflure des tissus sous-cutanés (sous la peau), touchant parfois le visage et la gorge, sont survenues chez des personnes qui prenaient COVERSYL. Ces réactions peuvent survenir à n'importe quel moment au cours du traitement et peuvent mettre la vie en danger. Dans de très rares cas, ces réactions ont été mortelles. Si vous subissez une réaction allergique, cessez de prendre COVERSYL et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- **Hypotension (basse pression artérielle) :** Vous pourriez avoir une sensation d'étourdissement ou de vertige :
 - durant les quelques jours qui suivent le début de votre traitement par COVERSYL, ou lorsque votre dose est augmentée
 - lorsque vous faites de l'exercice

- lorsque le climat est chaud

Vous devriez vous étendre si cela se produit. Si vous perdez connaissance, cessez de prendre COVERSYL et communiquez avec votre professionnel de la santé.

- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, dont COVERSYL, peuvent causer :
 - une neutropénie / agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs)
 - une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines)
 - une anémie (faible nombre de globules rouges)
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)** : COVERSYL peut provoquer une baisse du taux de sucre dans le sang chez les patients :
 - atteints de diabète qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline
 - atteints de problèmes de reins

Vous devez surveiller étroitement votre glycémie, en particulier au cours de votre premier mois de traitement par COVERSYL.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour avoir plus d'information au sujet de ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Toux : Vous pourriez développer une toux sèche et persistante pendant que vous prenez COVERSYL. Cet effet disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre COVERSYL, ou lorsque votre dose est réduite. Si vous éprouvez ce symptôme, dites-le à votre professionnel de la santé.

Sensibilité accrue de la peau au soleil : Votre peau pourrait devenir sensible au soleil durant le traitement par COVERSYL. Vous devez limiter votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements pour vous protéger du soleil lorsque vous sortez à l'extérieur.

Intervention chirurgicale : Avant de subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), assurez-vous de dire à votre professionnel de la santé que vous prenez COVERSYL. Votre pression artérielle peut baisser subitement lorsque vous êtes sous anesthésie générale.

Analyses de sang : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses de sang avant que vous preniez COVERSYL et au cours de votre traitement. Ces analyses permettent de vérifier :

- le taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans votre organisme
- le bon fonctionnement de votre foie ou de vos reins
- le taux de potassium dans votre sang.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une vigilance particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à COVERSYL. Des étourdissements, vertiges ou un évanouissement peuvent survenir, en particulier après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec COVERSYL :

- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, notamment :
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)
 - les médicaments contenant de l'aliskirène
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
 - les bêtabloquants
- les médicaments utilisés pour augmenter le taux de potassium dans votre sang, notamment :
 - les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride)
 - les suppléments de potassium
 - les succédanés du sel contenant du potassium
 - l'héparine – utilisée pour éclaircir le sang afin de prévenir les caillots
 - la ciclosporine, le tacrolimus – médicaments qui agissent sur le système immunitaire
 - les autres médicaments pouvant augmenter le taux sérique de potassium (p. ex. les agents qui contiennent du triméthoprime)
- l'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, notamment :
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV, p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine
 - l'insuline
 - les autres antidiabétiques pris oralement
- les sels d'or (aurothiomalate de sodium) administrés par injection – utilisés pour traiter l'arthrite
- le baclofène, utilisé pour aider à relaxer certains muscles du corps
- l'estramustine, utilisé pour le traitement du cancer de la prostate
- les médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, tels que l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- les médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates (médicaments tels que la nitroglycérine utilisés pour traiter la douleur à la poitrine)
- la digoxine, un médicament pour le cœur
- les traitements dans lesquels une machine retire le sang du corps, le filtre et retourne le sang nettoyé dans le corps (traitements extracorporels), notamment :
 - la dialyse ou l'hémofiltration, processus permettant d'éliminer les déchets du corps à la place des reins au moyen de membranes en polyacrylonitrile
 - l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement visant à retirer le cholestérol du sang au moyen de sulfate de dextran
- la gentamicine, un antibiotique
- les médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et d'autres types de troubles mentaux, comme la schizophrénie et la dépression, notamment :
 - le lithium
 - les médicaments de la classe des antidépresseurs tricycliques, p. ex. amitriptyline, imipramine et nortriptyline
 - les médicaments de la classe des antipsychotiques, p. ex. clozapine, rispéridone, pimozide, amisulpride et halopéridol
- les anesthésiques, médicaments utilisés pour prévenir la douleur durant une intervention chirurgicale
- les médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offert en association avec le valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque
- le sirolimus, l'évérolimus, le tlemsirolimus et autres médicaments appartenant à la classe des

- inhibiteurs de mTOR (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés)
- certains médicaments pouvant être achetés sans ordonnance qui sont connus pour augmenter la pression artérielle, notamment les médicaments utilisés pour :
 - contrôler l'appétit
 - l'asthme
 - traiter le rhume et la toux
 - traiter les allergies (p. ex. le rhume des foins)
 - traiter les problèmes de sinus

Comment prendre COVERSYL :

- Prenez COVERSYL
 - exactement comme il vous l'a été prescrit.
 - environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin avant un repas, avec un verre d'eau.
- Avalez le comprimé entier. Vous pouvez casser en deux le comprimé à 4 mg, suivant les recommandations de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Vous et votre professionnel de la santé déterminerez la dose qui vous convient le mieux, selon vos besoins.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de COVERSYL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage comprennent, entre autres, les vertiges et les étourdissements, cela en raison d'une baisse subite ou extrême de la pression artérielle.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose de COVERSYL durant la journée, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COVERSYL?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez COVERSYL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- étourdissements
- somnolence, fatigue et faiblesse
- toux (souvent décrite comme sèche et irritante, généralement aggravée la nuit ou en position couchée)
- infection des voies respiratoires supérieures (symptômes incluant écoulement nasal, mal de gorge)

- éruption cutanée, démangeaisons
- maux de tête, bourdonnements d'oreilles
- douleurs à l'estomac, perte d'appétit, nausées, estomac dérangé, diarrhée; altération du sens du goût, sécheresse de la bouche
- douleurs au dos
- perte du goût ou goût métallique dans la bouche
- crampes ou douleurs musculaires
- douleurs articulaires
- problèmes de sommeil (difficulté à dormir, endormissement ou somnolence)
- photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et rougeurs de la peau après une exposition au soleil
- troubles visuels (vision double, vision floue, etc.)
- sécheresse de la bouche
- fièvre
- transpiration excessive
- chutes
- picotement de la peau
- bouffées de chaleur

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissements, vertiges Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout	✓		
Toux persistante		✓	
PEU FRÉQUENT			
Angio-œdème et réaction allergique grave : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du tube digestif			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
provoquant des douleurs à l'estomac, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			
Troubles sanguins : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe, apparition d'ecchymoses (bleus), saignement, faiblesse, apparition de petits points pourpres ou rouges sous la peau		✓	
Accident vasculaire cérébral (AVC) (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un même côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			✓
Douleur à la poitrine		✓	
Dépression (humeur triste qui perdure) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide		✓	
Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans le corps) : enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Dysfonction érectile : incapacité d'avoir ou de maintenir une érection	✓		
Problème de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ressentie comme une pression ou un serrement entre les deux omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, vertiges, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le point de s'évanouir et possiblement battements de cœur irréguliers			✓
Autre déséquilibre électrolytique (taux trop bas ou trop élevés de minéraux essentiels tels que sodium, calcium et potassium) : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	
Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort, ou qui palpite [flutter]) : battements de cœur sautés, trop rapides ou trop forts, flutter rapide		✓	
Pemphigoïde/pemphigus : formation de cloques de différentes grosseurs sur la peau			✓
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes de reins graves) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pieds ou des chevilles, évacuation de l'urine moins fréquente ou absente, gain de poids			
SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) : urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et crises (convulsions)		✓	
Aggravation du psoriasis (maladie chronique de la peau) : formation de plaques rouges, prurigineuses (qui causent de la démangeaison) et écailleuses sur la peau		✓	
TRÈS RARE			
Érythème polymorphe (réaction allergique de la peau) : formation de plaques surélevées rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec une ampoule ou une croûte au centre, possiblement accompagnées d'une enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensations de brûlure légères			✓
Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements de cœur accélérés, nausées et vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			✓
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (graves réactions cutanées) : toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur, boursouffure et desquamation de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou ganglions enflés, douleur articulaire, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts ou les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piquûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder à l'abri de l'humidité élevée.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette alvéolée ou le flacon.

Pour en savoir plus sur COVERSYL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.servier.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-6093.

Le présent dépliant a été rédigé par Servier Canada Inc.

Dernière révision : 21 octobre 2022