

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

COVERSYL 2,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 366 587 5 2)

B/90 (CIP : 34009 366 590 6 3)

COVERSYL 5 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 366 595 8 2)

B/90 (CIP : 34009 366 598 7 2)

COVERSYL 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 366 603 0 4)

B/90 (CIP : 34009 366 607 6 2)

Laboratoires SERVIER

DCI	périndopril
Code ATC (2012)	C09AA04 (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) seul)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><i>Indications communes à COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg :</i></p> <p>« <u>Hypertension</u> Traitement de l'hypertension artérielle. <u>Maladie coronaire stable</u> Réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. »</p> <p><i>Indication supplémentaire de COVERSYL 2,5 mg - 5 mg :</i></p> <p>« <u>Insuffisance cardiaque</u> Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Date initiale</u> (Reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : France) : 25 novembre 2004 <u>Date de rectificatif</u> (changement de dénomination) : 23 décembre 2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09A Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés C09AA Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) seuls C09AA04 Périndopril
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du renouvellement de l'inscription de la spécialité COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 20 mars 2009, publié au JO du 31 mars 2009.

Il est à noter que cette spécialité était précédemment exploitée sous le nom de BIOCOVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg (précédent avis de la Commission en date du 23 janvier 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications communes à COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg :

« Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle.

Maladie coronaire stable

Réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. »

Indication supplémentaire de COVERSYL 2,5 mg - 5 mg :

« Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

La HAS a évalué les médicaments antihypertenseurs par classe en 2013¹.

Le laboratoire a fourni une recherche bibliographique comprenant une méta-analyse sur l'hypertension artérielle (Van Vark et al. 2012)² de 7 études randomisées (ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC-B, ASCOT-BPLA, ADVANCE et HYVET) et une analyse combinée sur différents risques cardiovasculaires (Brugts et al. 2009)³ de 3 études randomisées (ADVANCE, EUROPA et PROGRESS). La méta-analyse de Van Vark et al. (incluant l'étude ADVANCE) et l'étude PROGRESS ont été évaluées dans le cadre des travaux de la HAS. Il est à noter que l'étude EUROPA n'a pas été retenue dans la méta-analyse de Van Vark et al., car moins de la moitié des patients recrutés dans cette étude avait une hypertension à l'inclusion.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité connu de ces spécialités, en termes de morbi-mortalité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 26 mars 2009 au 22 octobre 2010. Durant cette période, l'exposition totale au traitement est estimée à 4 993 155 patient-années. Un total de 275 notifications d'événements indésirables (EI) ont été rapportées. Les principaux EI graves non attendus ont été : troubles cardiaques (bradycardie, insuffisance cardiaque), troubles du métabolisme (hyponatrémie, déshydratation), troubles du système immunitaire (réaction anaphylactique), troubles sanguins (éosinophilie) et troubles généraux (malaise, chute). Les EI les plus fréquemment observés ont été : troubles cutanés (angioœdème, œdème de la face, rash), troubles respiratoires (toux), troubles rénaux (insuffisance rénale) et troubles métaboliques (hyperkaliémie) et hypotension.

Des modifications du RCP ont été réalisées depuis le précédent avis de la Commission, concernant les rubriques « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Grossesse et Allaitement », « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » et « Effets indésirables » (cf. Annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2013), COVERSYL a fait l'objet de 2 550 088 prescriptions (dont COVERSYL 2,5 mg : 582 288 prescriptions ; COVERSYL 5 mg : 1 318 669 prescriptions et COVERSYL 10 mg : 649 130 prescriptions).

¹ HAS (Haute Autorité de Santé). Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Évaluation des technologies de santé. Analyse médico-économique. Mars 2013.

² Van Vark L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088-97.

³ Brugts J, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1385-94.

La posologie moyenne est de 5,8 mg par jour, répartie en 1,0 prise par jour. La durée moyenne de prescription est de 66,0 jours.

Les principales indications ayant conduit à la prescription sont l'hypertension artérielle (56,1%), l'infarctus du myocarde et autres cardiopathies ischémiques (20,2%), l'insuffisance cardiaque et complications de cardiopathies (7,2%).

04.4 Programme d'études ou de réévaluation

En mai 2013, l'EMA (European Medicines Agency) a débuté une revue des risques liés à l'utilisation combinée des traitements agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EC⁴.

Cette procédure a débuté en raison de signaux montrant que la combinaison de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pouvait augmenter le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament. De plus, l'utilisation de plusieurs médicaments agissant sur le SRA pourrait ne pas être plus bénéfique qu'un seul traitement en termes de réduction de la mortalité globale. Ces signaux reposent sur les résultats d'études récemment publiés, incluant une méta-analyse récente de 33 essais cliniques impliquant plus de 68 000 patients, publiée début 2013 dans la revue *British Medical Journal*⁵.

Cette procédure fait suite à la revue des risques des médicaments contenant de l'aliskiren par l'EMA, qui a conclu en février 2012 que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou bloqueur du SRA pouvait augmenter le risque d'effets secondaires affectant le cœur et les vaisseaux sanguins ou le rein. Le CHMP a décidé que la combinaison d'aliskiren avec un inhibiteur ou un bloqueur du SRA n'est pas recommandée et devrait même être contre-indiquée chez les diabétiques ou chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère.

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{6,7,8}, l'infarctus du myocarde^{9,10,11,12,13,14} et l'insuffisance cardiaque^{15,16,17} ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

⁴ EMA (European Medicines Agency). Review started of combined use of renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents. Article 31 referrals. EMEA/H/A-31/1370. May 2013.

⁵ Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360.

⁶ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med*. 2013;42(5):819-25.

⁷ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.

⁸ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

⁹ ESC (European Society of Cardiology). Steg P, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.

¹⁰ ESC (European Society of Cardiology). Hamm C, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.

¹¹ ESC (European Society of Cardiology). Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.

¹² ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Wright R, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology

Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 23 janvier 2008), la place de COVERSYL dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque n'a pas été modifiée.

-
- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):e215-367.
- ¹³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Myocardial infarction with ST-segment elevation. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. NICE Clinical Guideline 167. July 2013.
- ¹⁴ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. NICE Clinical Guideline No 94. March 2010.
- ¹⁵ ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.
- ¹⁶ ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
- ¹⁷ NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 janvier 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de l'hypertension artérielle :

- ▮ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▮ COVERSYL entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg reste important dans le « traitement de l'hypertension artérielle ».

Maladie coronaire stable : réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation :

- ▮ L'infarctus du myocarde est une pathologie grave, engageant le pronostic vital du patient.
- ▮ COVERSYL entre dans le cadre d'un traitement préventif secondaire de l'infarctus du myocarde.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention, en association aux autres traitements conventionnels dans cette indication (bêta-bloquants, anti-agrégants plaquettaires, statines).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg reste important dans la « maladie coronaire stable : réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation ».

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique :

- ▮ L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▮ COVERSYL est un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COVERSYL 2,5 mg - 5 mg reste important dans le « traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de COVERSYL 2,5 mg - 5 mg - 10 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de leurs AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission souhaite être informée de l'état d'avancement et des résultats de la revue des risques de combiner des traitements agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, réalisée par l'EMA en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EC.

Annexe : Modifications du RCP

RCP en date du 23 décembre 2008	RCP en vigueur
<p>MISES EN GARDES SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI</p> <p><u>Hypersensibilité/Angio-œdème</u></p> <p>Des angio-œdèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, COVERSYL inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, COVERSYL doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.</p> <p>L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.</p> <p>Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Hyperkaliémies</u></p> <p>Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, le périndopril inclus. Les patients présentant un risque d'hyperkaliémie sont les insuffisants rénaux, les diabétiques non contrôlés, ou les patients utilisant concomitamment des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des substituts contenant des sels potassiques ; ou des patients prenant d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie (comme l'héparine). Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée comme appropriée, un suivi régulier de la kaliémie est recommandé.</p>	<p>MISES EN GARDES SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI</p> <p><u>Hypersensibilité/Angio-œdème</u></p> <p>Des angio-œdèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, COVERSYL inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, COVERSYL doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.</p> <p>L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète des symptômes.</p> <p>Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).</p> <p>Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.</p> <p><u>Hyperkaliémies</u></p> <p>Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont périndopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, eplerenone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine). L'utilisation de suppléments</p>

	<p>potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).</p>
<p>INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</p> <p><u>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour</u></p> <p>L'administration d'AINS peut réduire l'effet anti-hypertenseur des IEC. De plus, les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie pouvant conduire à une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, essentiellement chez les patients ayant une fonction rénale altérée comme les sujets âgés ou déshydratés.</p>	<p>INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</p> <p><u>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour</u></p> <p>Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.</p> <p>La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.</p> <p><u>Or</u></p> <p>Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportés chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périmopril) de façon concomitante.</p>

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

COVERSYL ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Si une grossesse est projetée ou confirmée, un traitement alternatif doit être initié dès que possible. Des études contrôlées avec des IEC n'ont pas été réalisées chez l'homme ; sur un nombre limité de cas exposés durant le premier trimestre, il n'est pas apparu de malformations conséquentes avec foetotoxicité humaine comme décrit ci-après.

Le périndopril est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres de la grossesse.

Une exposition prolongée à un IEC pendant le second et le troisième trimestres induit une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Si une exposition au périndopril a été réalisée pendant le second trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage de périndopril dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de COVERSYL est déconseillée chez la femme qui allaite.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

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

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

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

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

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

Allaitement

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

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

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

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

EFFETS INDESIRABLES

Affections vasculaires

Fréquents : hypotension et effets liés à l'hypotension

Très rares : accident vasculaire cérébral éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque

EFFETS INDESIRABLES

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Inconnu : hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP)

Affections vasculaires

Fréquents : hypotension et effets liés à l'hypotension

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

Inconnu : vascularite