ANSM - Mis à jour le : 24/02/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COSIMPREL 10 mg/10 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de Bisoprolol..... 10,00 mg
correspondant à bisoprolol..... 8,49 mg
Périndopril arginine..... 10,000 mg
correspondant à perindopril..... 6,790 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 10 mm de long et 5.7 mm de large, gravé « » sur une face et « 10/10 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

COSIMPREL est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour.

Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et périndopril pris simultanément aux mêmes posologies pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément.

Population particulières

Patients insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2)

COSIMPREL 10 mg/10 mg n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, une adaptation de la dose avec les monocomposants est recommmandée.

Patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Sujets âgés

COSIMPREL doit être administré selon la fonction rénale.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du COSIMPREL n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse.
- Choc cardiogénique.
- Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker).
- Maladie du sinus.
- Bloc sino-auriculaire.
- Bradycardie symptomatique.
- Hypotension symptomatique.
- Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère.
- Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères.

- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4).

- Acidose métabolique.

- Antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4).

- Angioedème héréditaire ou idiopathique.

- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- L'association de COSIMPREL à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan, le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).

- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).

- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique, (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toutes les mises en garde et les précautions d'emploi relatives à chaque composant sont applicables à COSIMPREL.

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volémique c'est-à-dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubrique 4.5 et 4.8). Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, se traduisant par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0.9%). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec le périndopril chez certains patients en insuffisance cardiaque, ayant une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement.

Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou un arrêt progressif du traitement, en utilisant les monocomposants, peut être nécessaire.

Hypersensibilité / Angioedème

Des angioedèmes 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, dont le périndopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, COSIMPREL doit être arrêté immédiatement. Le traitement par béta-bloquant doit être poursuivi. Une surveillance appropriée doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lorsque l'œdème est limité à la face et aux lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utiles pour soulager les symptômes.

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème non liés à la prise d'un IEC peuvent être sujets à un risque accru d'angioedème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Un angioedème intestinal a été rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angioedème 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'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez les patients sous IEC.

L'association de périndopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par périndopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de l'EPN (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entrainer un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous IEC qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

Particularités ethniques

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angioedème chez les patients noirs. De même que pour les autres IEC, le périndopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux

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

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périndopril, les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. 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 la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, 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, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine . L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie.

L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. 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.).

Lithium

L'association du lithium et du périndopril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sels contenant du potassium

L'association du périndopril et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts de sels contenant du potassium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale

aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Antagonistes calciques, anti-arythmiques de classe I et antihypertenseurs d'action centrale

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Arrêt du traitement

Un arrêt brutal du traitement par béta-bloquant doit être évité, en particulier chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, car cela peut entrainer une aggravation transitoire de la pathologie cardiaque. La posologie doit être diminuée progressivement, à l'aide de chaque monocomposant (périndopril et bisoprolol pris séparément), idéalement sur une période de deux semaines, en instaurant simultanément un traitement de remplacement si nécessaire.

Bradycardie

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque au repos chute en dessous de 50-55 battements par minute et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, une diminution de la posologie de COSIMPREL doit être effectuée en utilisant les monocomposants (périndopril et bisoprolol pris séparément) tout en s'assurant qu'une dose optimale de bisoprolol est maintenue.

Bloc auriculoventriculaire du premier degré

En raison de leur effet dromotrope négatif, les béta-bloquants doivent être administrés avec précaution chez les patients ayant un BAV du 1er degré.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, le périndopril doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Angor de Prinzmetal

Des cas de vasospasmes coronaires ont été observés. Bien que le bisoprolol soit hautement bêta-1 sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration du bisoprolol à des patients présentant un angor de Prinzmetal.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie journalière de COSIMPREL doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients en insuffisance cardiaque symptomatique. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale stricte avec une posologie faible et une augmentation progressive de celle-ci. Le traitement par diurétiques étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale surveillée pendant les premières semaines de traitement.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque le périndopril était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie réno-vasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou du périndopril peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire

Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (voir rubrique 4.3). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale.

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de périndopril arginine chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

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

Comme les autres béta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours

l’effet thérapeutique attendu.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d’insuffisance rénale pré-existante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n’ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d’infection (exemple : mal de gorge, fièvre).

Bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes)

Dans l’asthme ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire occasionnellement, nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

Patients diabétiques

Une attention particulière est recommandée lorsque COSIMPREL est utilisé chez les patients diabétiques présentant des fluctuations importantes des valeurs de la glycémie. Les symptômes de l’hypoglycémie peuvent être masqués par les béta-bloquants.

Jeûne strict

Une attention particulière est recommandée chez les patients en cas de jeûne strict.

Maladie occlusive des artères périphériques

Une aggravation des symptômes peut apparaître avec les béta-bloquants, en particulier au début du traitement.

Anesthésie

Chez les patients sous anesthésie générale, le béta-bloquant diminue l’incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l’induction de l’anesthésie, l’intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement par bêta-bloquant pendant l’intervention chirurgicale. L’anesthésiste doit être prévenu du traitement par bêta-bloquant du fait des interactions potentielles avec d’autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l’arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l’intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l’anesthésie.

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le périndopril peut bloquer la production de l’angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant

l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Psoriasis

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome connu ou suspecté, le bisoprolol doit toujours être administré en association avec un médicament alpha-bloquant.

Thyrotoxicose

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par le bisoprolol.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. De ce fait, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance cardiaque

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

- diabète insulino-dépendant (type I) ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- cardiomyopathie restrictive ;
- cardiopathie congénitale ;
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique ;
- infarctus du myocarde de moins de 3 mois.

Excipients :

COSIMPREL contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune interaction entre le bisoprolol et le périndopril n'a été observée au cours d'une étude réalisée chez des volontaires sains. Seules les informations concernant les interactions avec d'autres produits connues pour les substances actives prises individuellement sont fournies ci-après.

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du périndopril. Le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4)

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Médicaments entrainant une hyperkaliémie :

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec le COSIMPREL. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, et le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de COSIMPREL avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- **Aliskiren**

Le traitement concomitant de COSIMPREL avec l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux en raison de l'augmentation du risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

- **Traitements par circulation extra-corporelle**

Les traitements par circulation extra-corporelle entrainant 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 de réactions

anaphylactoïdes (voir rubrique 4.3). 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.

Associations déconseillées

LIEES AU BISOPROLOL

- **Antihypertenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple méthyldopa, moxonidine, rilmenidine)**

L'utilisation concomitante avec des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (diminution de la fréquence et du débit cardiaques, vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant, peut augmenter le risque «d'hypertension rebond».

- **Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafenone)**

L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif augmenté.

- **Antagonistes calciques de type vérapamil, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem**

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

LIEES AU PERINDOPRIL

- **Aliskiren**

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

- **Traitement associant un IEC avec un ARA II**

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un

ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

- **Estramustine**

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

- **Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtérène, amiloride), potassium (sels)**

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

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

- **Lithium**

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

LIEES AU BISOPROLOL ET AU PERINDOPRIL

- **Antidiabétiques (Insuline et hypoglycémiants oraux)**

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

L'association du bisoprolol aux antidiabétiques oraux et à l'insuline peut majorer l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.

- **Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (y compris l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour)**

Quand le COSIMPREL est administré simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, les inhibiteurs COX-2 et les AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur du bisoprolol et du périndopril peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru de dégradation 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.

- **Antihypertenseurs et vasodilatateurs**

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs, de vasodilatateurs (tels que la trinitrine, d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs) ou d'autres médicaments pouvant réduire la pression artérielle (ex : antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et du bisoprolol.

- **Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques**

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle.

L'utilisation concomitante du bisoprolol avec les anesthésiques peut entrainer une diminution de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension.

- **Sympathomimétiques**

Médicaments béta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.

Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs ? et ?-adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut révéler l'effet vasoconstricteur ?-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

LIEES AU BISOPROLOL

- **Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la felodipine et l'amlodipine**

Une majoration du risque d'hypotension et du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

- **Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone)**

L'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.

- **Médicaments parasympathomimétiques**

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.

- **Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes)**

Les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.

- **Digitaliques**

Diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

LIEES AU PERINDOPRIL

- **Baclofène**

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

- **Diurétiques non-épargneurs de potassium**

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

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

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

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

- **Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)**

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

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection 40%, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement fatale, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant l'instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et par la suite une fois par mois.

Associations à prendre en compte

LIEES AU BISOPROLOL

- **Méfloquine**

Majoration du risque de bradycardie.

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B)**

Majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

LIEES AU PERINDOPRIL

- **Or**

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant des bouffées vasomotrices au visage, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base des données existantes concernant les monocomposants, COSIMPREL est déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse et contre-indiqué durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse.

Bisoprolol

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né (une diminution de la perfusion placentaire associée à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce, et des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né). Si le traitement par bêta-bloquant est nécessaire, les agents bêta-1 sélectifs doivent être privilégiés.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par le bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, un traitement alternatif doit être envisagé. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Périndopril

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au 1er 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 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème 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

COSIMPREL est déconseillé durant l'allaitement.

L'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel est inconnue. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du bisoprolol.

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

Fertilité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible par rapport à l'utilisation de COSIMPREL.

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

COSIMPREL n'a pas d'influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utilliser des machines, mais des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier au début ou en cas de changement du traitement, ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont : céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue.

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du bisoprolol et du périndopril pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence.

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**	
Système Organe Classe		**Bisoprolol**	**Périndopril**
Infection	Rhinite	Rare	Très rare

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence Bisoprolol	 Périndopril
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	-	Peu fréquent*
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Pancytopénie	-	Très rare
	Leucopénie	-	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PDH	-	Très rare
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	-	Rare
Affections du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement	-	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	-	Peu fréquent*
Affections psychiatriques	Humeur modifiée	-	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Cauchemars, hallucinations	Rare	-
	Confusion	-	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées**	Fréquent	Fréquent
	Etourdissements**	Fréquent	Fréquent
	Vertiges	-	Fréquent
	Dysgueusie	-	Fréquent
	Paresthésie	-	Fréquent
	Somnolence	-	Peu fréquent*
	Syncope	Rare	Peu fréquent*
Affections oculaires	Troubles visuels	-	Fréquent
	Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles).	Rare	-
	Conjonctivite	Très rare	-

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence Bisoprolol	 Périndopril
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	-	Fréquent
	Troubles de l'audition	Rare	-
Affections cardiaques	Palpitations	-	Peu fréquent*
	Tachycardie	-	Peu fréquent*
	Bradycardie	Très fréquent	-
	Aggravation de l'insuffisance cardiaque	Fréquent	-
	Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire	Peu fréquent	-
	Arythmie	-	Très rare
	Angine de poitrine	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
Affections vasculaires	Hypotension et effets liés à une hypotension	Fréquent	Fréquent
	Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités	Fréquent	-
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	-
	Vascularite	-	Peu fréquent*
	Bouffée congestive	-	Rare*
	Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Syndrome de Raynaud	-	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	-	Fréquent
	Dyspnée	-	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent	Peu fréquent
	Pneumopathie à éosinophiles	-	Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence Bisoprolol	 Périndopril
Nausée	Fréquent	Fréquent	
Vomissement	Fréquent	Fréquent	
Dyspepsie	-	Fréquent	
Sécheresse buccale	-	Peu fréquent	
Pancréatite	-	Très rare	
Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Rare	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	-	Fréquent
	Prurit	-	Fréquent
	Angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	-	Peu fréquent
	Urticaire	-	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	-	Peu fréquent*
	Aggravation du psoriasis	-	Rare*
	Pemphygoïde	-	Peu fréquent*
	Hyperhidrose	-	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité (prurit, bouffée congestive, rash, angio-œdème).	Rare	-
	Erythème multiforme	-	Très rare
	Alopécie	Très rare	-
	Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme	Très rare	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	-
	Arthralgie	-	Peu fréquent*
	Myalgie	-	Peu fréquent*
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare
	Anurie/oligurie	-	Rare*

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence Bisoprolol	 Périndopril
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Rare	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	Fréquent
	Fatigue	Fréquent	-
	Douleur thoracique	-	Peu fréquent*
	Malaise	-	Peu fréquent*
	Œdème périphérique	-	Peu fréquent*
	Fièvre	-	Peu fréquent*
Investigations	Augmentation de l'urée sanguine	-	Peu fréquent*
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Rare
	Elévation de la bilirubinémie	-	Rare
	Elévation des triglycérides	Rare	-
	Augmentation de la créatinine plasmatique	-	Peu fréquent*
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention	Chute	-	Peu fréquent*

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

**Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent en 1 à 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Aucune donnée n’est disponible en cas de surdosage par COSIMPREL chez l’Homme.

Bisoprolol

Symptômes

En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. A ce jour, quelques cas de surdosage (maximum 2 000 mg) avec le bisoprolol ont été rapportés chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de cardiopathie ischémique, et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension. Tous les patients se sont rétablis. De larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol peuvent être observées ; les patients insuffisants cardiaques étant probablement très sensibles.

Prise en charge

En cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être administré. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est peu dialysable. Compte-tenu des actions pharmacologiques attendues et des recommandations pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique.

Bradycardie : administration d'atropine, par voie I.V. Si la réponse est inadaptée, l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives peut être administré avec précaution. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension: des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2ème ou 3ème degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose d'un pacemaker.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration, par I.V., de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : administration d'un traitement bronchodilatateur, tel que isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration I.V. de glucose.

Périndopril

Symptômes

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l’Homme. Les symptômes associés à un surdosage aux IEC peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, une bradycardie, des étourdissements, de l’anxiété et de la toux.

Prise en charge

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d’une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d’angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un pacemaker est indiqué lors d’une bradycardie résistante au traitement. Les signes cliniques vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, autres associations, Code ATC : C09BX02.

Mécanisme d'action

Bisoprolol

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs ?-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La bêta-1 sélectivité du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Périndopril

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kininase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice, provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif.

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikreine-kinine locaux et circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA *in vitro*.

Effets pharmacodynamiques

Bisoprolol

Le bisoprolol n'a pas d'effet inotrope négatif significatif.

L'effet maximal du bisoprolol est observé 3 à 4 heures après administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 à 12 heures permet un effet thérapeutique pendant 24h.

L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.

Lors d'une administration aiguë chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En traitement chronique, les résistances périphériques initialement élevées diminuent. La diminution de l'activité rénine plasmatique est proposée notamment comme mécanisme d'action sous-tendant l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Le bisoprolol diminue la réponse sympatho-adrénergique en bloquant les récepteurs béta-adrénergiques cardiaques. Cela entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité, et donc une réduction de la consommation d'oxygène myocardique, ce qui est l'effet souhaité dans l'angor accompagné d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

Périndopril

Hypertension :

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

Efficacité et sécurité clinique

Bisoprolol

2 647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n=2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n=445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection 35 %, mesurée par échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %). Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % versus 6,3 %, diminution relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % versus 17,6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées. Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée. Pendant l'instauration et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1010 patients âgés de ? 65 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche ? 35 %, n'ayant reçu antérieurement aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois par soit du bisoprolol, soit de l'énalapril.

On a observé une tendance à une aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique plus fréquente lorsque le bisoprolol était utilisé lors du traitement initial de 6 mois. La non-infériorité entre le traitement initial par le bisoprolol et le traitement initial par l'énalapril n'a pas été prouvée dans l'analyse per-protocole, bien que les deux stratégies d'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque aient montré à la fin de l'étude un taux similaire dans la fréquence de survenue du critère primaire composite associant décès et hospitalisations (32,4 % dans le groupe initialement traité par le bisoprolol *versus* 33,1% dans le groupe initialement traité par l'énalapril, pour la population en per-protocole). L'étude montre que le bisoprolol peut aussi être utilisé chez les personnes âgées ayant une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée.

Périndopril

Hypertension

Le périndopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée, sévère ; on observe une réduction des pressions systolique et diastolique, à la fois en décubitus et en orthostatisme.

Le périndopril réduit les résistances périphériques vasculaires, conduisant à une diminution de la pression artérielle. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet sur la fréquence cardiaque.

Le débit sanguin rénal augmente, en règle générale, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) restant habituellement inchangé.

L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures : le ratio vallée/pic est de l'ordre de 87 – 100 %.

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Chez l'homme, les propriétés vasodilatatrices du périndopril ont été confirmées. Il améliore l'élasticité des gros troncs artériels et diminue le ratio média/lumen des petites artères.

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

Patients atteints d'une maladie coronaire stable

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

Douze mille deux cent dix huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

Les patients de l'étude présentaient une maladie coronaire sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Au total, 90 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou un antécédent de revascularisation coronaire. La plupart des patients recevaient le traitement étudié en plus de leur thérapie usuelle incluant des antiagrégants plaquettaires, des hypolipémiants et des bêta-bloquants.

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (Réduction du Risque Relatif de 20 %, IC 95 % [9,4 ; 28,6] - p0,001).

Par rapport au placebo, une réduction absolue de 2,2 % correspondant à une RRR de 22,4 % (IC 95 % [12,0 ; 31,6] - p0,001) du critère principal a été observée chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation.

Dans un sous-groupe de patients traités par béta-bloquants, défini dans une analyse post-hoc de l'étude EUROPA, l'ajout de périndopril au béta-bloquant (n=3789) a montré une réduction absolue significative du critère composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et/ou l'arrêt cardiaque récupéré de 2.2% (réduction du risque relatif de 24%, IC 95% [9.5 ; 36.4]) en comparaison aux béta-bloquants sans périndopril (n=3745).

Données issues des essais cliniques relatives au double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais

randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients diabétiques de type 2, atteints d'une insuffisance rénale chronique, de troubles cardio-vasculaires ou des deux. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Aucune donnée d'utilisation de COSIMPREL chez les enfants n'est disponible.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec COSIMPREL dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronaire stable chronique et dans l'insuffisance cardiaque chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le taux et le degré d'absorption du bisoprolol et du périndopril contenus dans COSIMPREL ne sont pas significativement différents de ceux observés avec chacun des monocomposants pris individuellement.

Bisoprolol

Absorption

Le bisoprolol est presque complètement (à plus de 90%) absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et, du fait de son faible effet de premier passage hépatique (d'environ 10%), sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 % après administration orale.

Distribution

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Biotransformation et élimination

Le bisoprolol est éliminé par deux voies : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. La clairance totale est de 15 l/h environ. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 – 12 heures permet d'obtenir un effet durant 24 heures, après une seule prise quotidienne.

Populations particulières

Les paramètres pharmacocinétiques du bisoprolol sont linéaires et indépendants de l'âge.

Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. La pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable et des troubles de la fonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés, et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains.

La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 $\pm$ 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 $\pm$ 5 heures.

Périndopril

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le périndopril est une prodrogue.

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

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

Elimination

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

Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de périndopril et sa concentration plasmatique.

Populations particulières

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux. Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Bisoprolol

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Selon les études sur la reproduction, le bisoprolol n'a pas d'effet sur la fertilité ou sur les autres résultats concernant la reproduction.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des avortements spontanés, poids de naissance réduit, retard de développement intra-utérin) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

Périndopril

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

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

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

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

Evaluation du risque environnemental

COSIMPREL contient des substances actives connues, bisoprolol et périndopril. COSIMPREL sera prescrit en remplacement des prises individuelles de périndopril et de bisoprolol, donc il n'y aura pas d'augmentation de l'exposition environnementale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : cellulose microcristalline PH 102 (E460), carbonate de calcium (E170), amidon de maïs prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E572), croscarmellose sodique (E468).

Pelliculage : glycérol (E422), hypromellose (E464), macrogol 6000, stéarate de magnésium (E572), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Pilulier en polypropylène de 10 comprimés pelliculés : 2 ans.

Pilulier en polypropylène de 28 ou 30 comprimés pelliculés : 30 mois.

Pilulier en polyéthylène de haute densité de 100 comprimés pelliculés : 30 mois.

Pilulier de 10 comprimés pelliculés : « Après première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 20 jours. »

Pilulier de 28 ou 30 comprimés pelliculés : « Après première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 60 jours. »

Pilulier de 100 comprimés pelliculés : « Après première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 100 jours. »

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier de 10, 28 ou 30 comprimés pelliculés : pilulier blanc en polypropylène, équipé d'un réducteur de débit en polyéthylène de faible densité et d'un bouchon blanc opaque contenant un gel dessicant.

Pilulier de 100 comprimés pelliculés : pilulier en polyéthylène de haute densité équipé d'un bouchon en polypropylène contenant un gel dessicant.

Boites d' 1 pilulier de 10 comprimés pelliculés

Boites de 1 ou 3 piluliers de 28 comprimés pelliculés

Boites de 1, 3 ou 4 piluliers de 30 comprimés pelliculés

Boite de 1 pilulier de 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT

92284 SURESNES CEDEX

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

- 34009 300 675 9 8 : 30 comprimés en pilulier (polypropylène) ; boite de 1 pilulier.
- 34009 300 676 0 4 : 30 comprimés en pilulier (polypropylène) ; boite de 3 piluliers.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I