Coveram

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Coveram 5 mg/5 mg, comprimés
[Coveram 5 mg/10 mg, comprimés]
[Coveram 10 mg/5 mg, comprimés]
[Coveram 10 mg/10 mg, comprimés]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 6,935 mg d'amlodipine bésilate soit 5 mg d'amlodipine.
[Un comprimé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 13,870 mg d'amlodipine bésilate soit 10 mg d'amlodipine].
[Un comprimé contient 6,790 mg de perindopril soit 10 mg de perindopril arginine et 6,935 mg d'amlodipine bésilate soit 5 mg d'amlodipine].
[Un comprimé contient 6,790 mg de perindopril soit 10 mg de perindopril arginine et 13,870 mg d'amlodipine bésilate soit 10 mg d'amlodipine].
Excipient à effet notoire: lactose monohydraté
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Blanc, en forme de bâtonnet, de 8,5 mm de long et 4,5 mm de large, gravé avec 5/5 sur une face et  sur l'autre face.
[Blanc, en forme de carré, de 8 mm de long et 8 mm de large, gravé avec 5/10 sur une face et  sur l'autre face].
[Blanc, en forme de triangle, de 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, gravé avec 10/5 sur une face et sur l'autre face].
[Blanc, rond, de 8,5 mm de diamètre, gravé avec 10/10 sur une face et  sur l'autre face].

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Voie orale.
Un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas.
L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial.
Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de Coveram peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

Populations particulières
Insuffisant rénal et sujet âgé: voir rubriques 4.4 et 5.2
L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.
Coveram peut être administré chez les patients avec une Clcr ≥ 60ml/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr < 60ml/min.
Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée.
L'amlodipine utilisée à des doses similaires montre une aussi bonne tolérance chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.
Les changements de concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale.
L'amlodipine n'est pas dialysable.

Insuffisant hépatique: voir rubriques 4.4 et 5.2
Les posologies recommandées ne sont pas établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie doit donc être choisie avec précaution et doit démarrer à la dose la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour déterminer la dose initiale optimale et la dose d'entretien des patients atteints d'insuffisance hépatique, les patients doivent être individuellement traités à l'aide de l'association libre d'amlodipine et de perindopril. Les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine n'ont pas été étudiées en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'amlodipine doit être débutée à la dose la plus faible et augmentée lentement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique
Coveram ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance du perindopril et de l'amlodipine, en association, n'ont pas été établies.

4.3 Contre-indications

Liées au perindopril:

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IECA.
- Antécédent d'angiœdème lié à la prise d'un IECA.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Association de Coveram à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan. Coveram 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).

Liées à l'amlodipine:

- Hypotension sévère.
- Hypersensibilité à la substance active ou aux dérivés de la dihydropyridine.
- Etat de choc, incluant choc cardiogénique.
- Obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex: degré élevé de sténose aortique).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

Liées à Coveram:
Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.
Liées au perindopril
Mises en garde spéciales
Hypersensibilité/Angiœdème:
Un angiœdème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le perindopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut survenir à tout moment durant le traitement. Dans de tels cas, Coveram doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau du visage et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.
L'angiœdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Ce dernier peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le dégagement des voies aériennes. Le patient doit être maintenu sous surveillance médicale stricte jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.
Les patients ayant un antécédent d'angiœdème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angiœdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3).
Un angiœdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angiœdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IECA. L'angiœdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IECA (voir rubrique 4.8).
L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril 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 la NEP (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'angiœdème (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 gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL):
Des patients prenant des IECA ont présenté rarement des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation:
Des cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés lors de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant un traitement de désensibilisation (par exemple, venin d'hyménoptère). Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement le traitement par IECA, mais elles sont cependant réapparues lors de la reprise accidentelle du traitement.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie:
Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Perindopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation du perindopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

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.

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.

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 IECA ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IECA 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 IECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Précautions d'emploi
Hypotension:
Les IECA peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé pendant le traitement par Coveram. Les mêmes précautions sont nécessaires aux patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un

infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.
Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la normalisation de la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Sténose de la valve mitrale et aortique /cardiomyopathie hypertrophique:
Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le perindopril doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche telles que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale:
En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée (voir rubrique 4.2).
Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).
Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par IECA, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.
Un risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale peut subvenir en cas d'hypertension rénovasculaire.
Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, en particulier en cas d'association du perindopril à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante.

Insuffisance hépatique:
Les IECA ont été rarement associés à un syndrome débutant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.
Les patients sous IECA qui présentent une jaunisse ou une élévation importante des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IECA et une surveillance médicale appropriée sera mise en place
(voir rubrique 4.8).

Race:
Un taux plus important d'angiœdème a été observé chez les patients de race noire sous IECA.
Comme les autres IECA, l'efficacité du perindopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, compte-tenu de la plus grande prévalence de taux faibles de rénine dans ce type de population.

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

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

Hyperkaliémie:
Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IECA, dont perindopril ; 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 déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex: spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex: héparine, 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, la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante de perindopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

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

Liées à l'amlodipine:
Précautions d'emploi
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque:
Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution.
Dans une étude long-terme contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (des classes NYHA III et IV) l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1).
Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

Insuffisance hépatique:
La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et des précautions devront être prises à la fois en début de traitement et lors d'une augmentation de posologie. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés:
Chez le sujet âgé, une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale:

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients aux doses usuelles. Les changements des concentrations plasmatiques de l'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Liées à Coveram
Les mises en gardes spéciales listées ci-dessus pour chacune des deux substances, doivent également s'appliquer à l'association fixe Coveram.

Précautions d'emploi
Excipients:
En raison de la présence de lactose, les patients présentant une galactosémie congénitale, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit total en lactase ne doivent pas prendre ce traitement.
Interactions:
L'utilisation concomitante de Coveram avec du lithium, des médicaments épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium, ou avec le dantrolène n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Liées au perindopril
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).

Médicaments augmentant le risque d'angiœdème
L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angiœdème (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 perindopril. Le traitement contenant du perindopril 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'angiœdème (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 Coveram. 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, 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 Coveram avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3):
Aliskiren:

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

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'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (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 (voir rubrique 4.4):
Aliskiren:

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients ne souffrant ni de diabète ni d'insuffisance rénale.

Traitement associant un IEC avec un ARA II:
Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aigue) 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 (angiœdème).

Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple: triamtérène, amiloride…), sels de potassium:
Hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés).
L'association de perindopril 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 de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IECA. L'association de perindopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie est recommandé (voir rubrique 4.4).
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi particulières:
Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux):
Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) peut augmenter l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble survenir durant les premières semaines de traitement par cette association chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Diurétiques non-épargneurs de potassium:
Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de perindopril.
Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être interrompu avant d'instaurer un IEC ; dans ce cas, un diurétique non épargneur de potassium peut être ensuite réintroduit ou l'IEC doit être instauré à une dose faible augmentée progressivement.
Dans le traitement diurétique de l'insuffisance cardiaque congestive, l'IEC doit être instauré à une dose très faible et après avoir réduit la dose du diurétique non épargneur de potassium associé.
Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée lors des premières semaines de traitement par IEC.

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone):
Avec l'éplérénone ou 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 mortelle, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'acide acétylsalicylique *≥ 3 g/jour:*
Quand les IECA sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.
La prise concomitante d'IECA et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:

Sympathomimétiques:
Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECA.

Or:
Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IECA (dont perindopril) de façon concomitante.

Liées à l'amlodipine
Associations déconseillées:
Dantrolène (perfusion): Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association à une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV.
Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine, chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi particulières:
Inducteurs du CYP3A4: Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

Inhibiteurs du CYP3A4: L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltaziem) peut entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.
Associations à prendre en compte:
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Tacrolimus:
Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.

Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin):
Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine étant un inhibiteur faible du CYP3A, elle peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante.

Ciclosporine:
Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

Simvastatine:

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.
Autres associations:
Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine. L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.
Liées au Coveram:
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi particulières:
Baclofène:
Augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.

Associations à prendre en compte:

- Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs:

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs du perindopril et de l'amlodipine.
L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considéré avec prudence.

- Corticostéroïdes, tétracosactide: Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticostéroïdes).
- Alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine): Majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.
- Amifostine: Risque de potentialisation de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine.
- Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques: Majoration de l'effet antihypertenseur et augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Coveram n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. Coveram est contre-indiqué pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
Coveram n'est pas recommandé pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.
Grossesse:
Liée au perindopril
L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par IECA est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié.
Une exposition à un IECA pendant le deuxième et le troisième trimestre est connue pour induire 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).
En cas d'exposition aux IECA pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.
Chez les enfants dont les mères ont reçu des IECA, la survenue d'une hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Liée à l'amlodipine
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.
Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3)
L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

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

Lié à l'amlodipine
L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.
La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.
Fertilité:
Lié au perindopril
Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

Lié à l'amlodipine
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques.
Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de Coveram sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, un épuisement ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.
Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril et l'amlodipine pris séparément sont: œdème, somnolence, étourdissements, céphalée (en particulier en début de traitement), dysgueusie, paresthésie, déficience visuelle (y compris diplopie), acouphène, vertiges, palpitations, bouffée congestive, hypotension (et effets liés à l'hypotension), dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausée, vomissement, dyspepsie, perturbations du transit intestinal, diarrhée, constipation, prurit, rash, exanthème, gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles), contractures musculaires, fatigue et asthénie.

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du perindopril ou de l'amlodipine 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 (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Système- organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**	
		Amlodipine	**Perindopril**
Infections et infestations	Rhinite	Peu fréquent	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	-	Peu fréquent*
	Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Thrombopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie hémolytique par déficit enzymatique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Très rare	Peu fréquent
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	-	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	-	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	-	Peu fréquent*
	Hyperglycémie	Très rare	-
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-
	Humeur modifiée (y compris anxiété)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dépression	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Somnolence (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Peu fréquent*
	Etourdissements (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Céphalées (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-
	Hypoesthésie Paresthésie	Peu fréquent Peu fréquent	- Fréquent
	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Etat confusionnel	Rare	Très rare
	Hypertonie	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-

	Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal)	Fréquence indéterminée	-
Affections oculaires	Déficience visuelle	Fréquent	Fréquent
	Diplopie	Fréquent	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
	Vertiges	-	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent	Peu frequent*
	Tachycardie	-	Peu fréquent*
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Peu fréquent	Très rare
Affections vasculaires	Bouffée congestive	Fréquent	Rare*
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent
	Vascularite	Très rare	Peu fréquent*
	Phénomène de Raynaud	-	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent	Fréquent
	Toux	Peu fréquent	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent
	Pneumopathie à éosinophiles	-	Très rare
Affections gastro-intestinales	Hyperplasie gingivale	Très rare	-
	Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
	Nausées	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal	Fréquent	-
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Gastrite	Très rare	-
Affections hépato-biliaires	Hépatite, ictère	Très rare	-
	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Enzymes hépatiques augmentées (évoquant généralement une cholestase)	Très rare	-

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke	Très rare	-
	Angiœdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	Très rare	Peu fréquent
	Erythème polymorphe	Très rare	Très rare
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-
	Hyperhydrose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent
	Rash, exanthème	Peu fréquent	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	Très rare	Peu fréquent*
	Pemphigoïde	-	Peu fréquent*
	Aggravation d'un psoriasis	-	Rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-
	Dermatite exfoliatrice	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	Fréquence indéterminée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles)	Fréquent	-
	Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent
	Dorsalgie	Peu fréquent	-
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble mictionnel, nycturie, pollakiurie	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale[2]	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare
	Anurie/oligurie	-	Rare*
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	Très fréquent	-
	Œdèmes périphériques	-	Peu fréquent*
	Fatigue	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Asthénie	Fréquent	Fréquent
	Douleurs	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent*

	Fièvre	-	Peu fréquent*
Investigations	Poids augmenté, Poids diminué	Peu fréquent	-
	Urée sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
	Créatinine sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
	Augmentation de la bilirubinémie	-	Rare
	Augmentation des enzymes hépatiques	-	Rare
	Hémoglobine diminuée et hématocrite diminuée	-	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).*

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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de Coveram chez l'homme.
Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.
Symptômes: Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès, ont été rapportées.
Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement: Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres inférieurs et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.
Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.
Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10mg a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlodipine.
Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.
Les données de surdosage en perindopril chez l'homme sont limitées. Les symptômes associés à un surdosage peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des étourdissements, de l'anxiété et de la toux.
Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou de catécholamines peut aussi être réalisée. Le perindopril 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 (IECA) et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB04.

Perindopril:

Mécanisme d'action

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Hypertension:

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

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

L'activité anti-hypertensive est maximale entre 4 et 6 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.

Perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

Maladie cornarienne 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 perindopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à perindopril arginine 10 mg) (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

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

Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par perindopril tert-butylamine à la dose de 8 mg (équivalent à perindopril arginine 10 mg) une fois par jour a abouti à une réduction absolue significative du critère principal de 1,9 % (Réduction du Risque Relatif de 20 %, IC 95 % [9,4 ; 28,6] - $p<0,001$).

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

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 ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. 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.

Amlodipine:

Mécanisme d'action

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants:

- L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable,

- Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

Efficacité et sécurité clinique

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.
Chez les patients angoreux, une prise quotidienne unique d'amlodipine augmente la durée de l'exercice total, le délai d'apparition de l'angor et le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm, et diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de trinitrate de glycéryl.
L'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Coronaropathies:

L'efficacité d'amlodipine pour la prévention des évènements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo chez 1997 patients ; Comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thromboses (étude CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg et 655 ont reçu le placebo en complément d'un traitement standard par les statines, les β-bloquants, les diurétiques et l'aspirine, pendant 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez des patients atteints de coronaropathies.

Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT

Taux d'évènements cardio-vasculaires, nombre (%)				Amlodipine vs. placebo	
Critères d'évaluation	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (95%)	*Valeurs de p*
Critère principal évènements indésirables cardio-vasculaires	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
Composants individuels Revascularisation coronaire	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalisation pour angor	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
IDM non fatal	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
AVC ou AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Mortalité cardio-vasculaire	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalisation pour ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Abréviations: ICC, Insuffisance cardiaque congestive ; IC, Intervalle de confiance ; IDM, infarctus du myocarde ; AIT, Accident ischémique transitoire ; AVC, accident vasculaire cérébral.
Insuffisance cardiaque:
Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.
Une étude contrôlée *versus* placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III à IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et morbidité combinée avec l'insuffisance cardiaque.
Dans une étude de suivi à long terme contrôlée *versus* placebo (PRAISE-2) sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

Etude sur le traitement préventif de la crise cardiaque (ALLHAT):
Une étude randomisée en double aveugle de morbi-mortalité appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été conduite pour comparer les effets de nouvelles substances: l'amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.
Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).
Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal.
L'étude n'a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0.65). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0.001)). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le taux et le degré d'absorption du perindopril et de l'amlodipine contenus dans Coveram ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.
Perindopril:
Absorption
Après administration orale, l'absorption de perindopril est rapide et le pic de concentration est atteint en 1 heure. La demi-vie plasmatique du perindopril est de 1 heure.
Perindopril est une prodrogue. La biodisponibilité du perindoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du perindoprilate actif, perindopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du perindoprilate est atteint en 3 à 4 heures.
La prise d'aliments diminuant la transformation en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, perindopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.
Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de perindopril et son exposition plasmatique.
Distribution
Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du perindoprilate. La liaison du perindoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais elle est concentration-dépendante.
Élimination
Le perindoprilate 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.
Sujets âgés, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale
L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux (voir rubrique 4.2). Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisance hépatique
La clairance de dialyse du perindoprilate est de 70 ml/min.
Les cinétiques de perindopril sont modifiées chez les cirrhotiques: la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de perindoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Amlodipine:
Absorption, distribution et liaison aux protéines plasmatiques
Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.
La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.
Biotransformation/Élimination
La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.
Sujet âgé
Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine à tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont été conformes aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.
Insuffisance hépatique
Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Perindopril:
Dans les études de toxicité chronique avec administration orale de perindopril (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 IECA, par effet de classe, ont induit des effets indésirables sur les derniers stades de développement du fœtus, conduisant à une mort fœtale et des effets congénitaux chez les rongeurs et les lapins: des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fertilité 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.
Amlodipine:
Reprotoxicité
Des études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise à bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours, et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10mg sur une base en mg/m2). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez les hommes basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatique de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone; ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Potentiel cancérigène et mutagène
Des rats et les souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0.5, 1.25 et 2.5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, identique à, et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2) a été proche de la dose maximale tolérée pour les souris mais pas pour les rats.
Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.
* sur la base d'un patient pesant 50 kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470B)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité. A conserver dans l'emballage d'origine.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés en pilulier en polypropylène équipé d'un réducteur de débit en polyéthylène de basse densité et un bouchon en polyéthylène de basse densité contenant un gel dessiccant.
Boîte de 1 pilulier de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés.
Boîte de 2 piluliers de 28, 30 ou 50 comprimés.
Boîte de 3 piluliers de 30 comprimés.
Boîte de 4 piluliers de 30 comprimés.
Boîte de 10 piluliers de 50 comprimés.
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

Servier Benelux S.A.
Chaussée de Mons 1424
1070 Bruxelles
Belgique

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

Belgique
Coveram 5mg/5mg comprimés :BE317852
Coveram 5mg/10mg comprimés : BE317861
Coveram 10mg/5mg comprimés : BE317877
Coveram 10mg/10mg comprimés : BE317886

Luxembourg :
Coveram 5mg/5mg comprimés
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2009010007
Numéro national 30 comprimés : 0500543
Numéro national 90 comprimés : 0500588

Coveram 5mg/10mg comprimés
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2009010006
Numéro national 30 comprimés : 0500381
Numéro national 90 comprimés : 0500428

Coveram 10mg/5mg comprimés
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2009010008
Numéro national 60 comprimés : 0500722
Numéro national 90 comprimés : 0500736

Coveram 10mg/10mg comprimés
Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2009010005
Numéro national 60 comprimés : 0500252
Numéro national 90 comprimés : 0500266

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

13 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2026
1