

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

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 périndopril

Mises en garde spéciales

Hypersensibilité/Angio-oedème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris le périndopril (voir rubrique 4.8). Ceci peut survenir à tout moment durant le traitement.

Dans de tels cas, COVERAM doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau de la face et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.

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

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

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical.

Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (voir rubrique 4.8).

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

Des patients prenant des IEC ont présenté des réactions anaphylactoïdes, pouvant être fatales, lors d'une aphérèse des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

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

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée.

Périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale.

Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation du périndopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

Grossesse

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

Précautions d'emploi

Hypotension

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

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la normalisation de la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Sténose de la valve mitrale et aortique /cardiomyopathie hypertrophique

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée (voir rubrique 4.2).

Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par IEC, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Un risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale peut survenir 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 péridopril à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.

Les patients sous IEC qui présentent une jaunisse ou une élévation importante des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par IEC et une surveillance médicale appropriée sera mise en place (voir rubrique 4.8).

Race

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

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

Toux

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

Chirurgie /anesthésie

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

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont péridopril. 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, triamtèrene, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de péridopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

Patients diabétiques

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

Liées à l'amlodipine

Précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Comme avec tous les antagonistes calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients ayant une dégradation de la fonction hépatique. L'amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence et un contrôle étroit des enzymes hépatiques doit être réalisé.

Insuffisance cardiaque

L'amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants cardiaques.

Dans une étude à long terme (PRAISE-2), contrôlée versus placebo, réalisée avec l'amlodipine, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe (Classification NYHA, New York Heart Association Classification), des cas rapportés d'œdème pulmonaire ont été observés avec l'amlodipine; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque versus placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique 5.1) .

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 en lactase ne doivent pas prendre ce traitement.

Interactions

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

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

Liées au périndopril

Associations déconseillées

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

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les normes, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme spironolactone, triamtèrene et amiloride), les suppléments potassiques et les substituts contenant des sels de potassium peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. De ce fait, l'association du périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4.). Si une utilisation concomitante est indiquée en cas d'hypokaliémie démontrée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie doit être effectué.

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de périndopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie est recommandé (voir rubrique 4.4).

+ Estramustine

Risque d'augmentation des effets indésirables tels que oedèmes angioneurotiques (angio-oedème).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine \geq 3 g/jour

Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.

+ **Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)**

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

Associations à prendre en compte

+ **Diurétiques**

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

+ **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

+ **Or**

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

Liées à l'amlodipine

Associations déconseillées

+ **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont observés après administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et du dantrolène doit être évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, Hypericum perforatum, agents anticonvulsivants comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne et la primidone)**

L'utilisation concomitante peut conduire à une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec les inducteurs du CYP3A4 et la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

+ **Inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole)**

L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine, et par conséquent ses effets indésirables. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec l'itraconazole ou le kétoconazole : la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ **Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol)**

Risque d'hypotension, de défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition d'effets inotropes négatifs). Un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Autres associations

En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des anti-acides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des AINS, des antibiotiques et des hypoglycémiantes oraux.

En effet, des études d'interaction conduites avec certains médicaments, ont montré qu'ils ne modifiaient pas la pharmacocinétique de l'amlodipine :

- L'utilisation concomitante de l'amlodipine et de la cimétidine ne modifie pas la pharmacocinétique de l'amlodipine.
- Quand le sildénafil et l'amlodipine sont utilisés en association, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre.

- Jus de pamplemousse : l'utilisation concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec l'administration d'une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

De plus, des études d'interaction conduites avec certains médicaments ont montré que l'amlodipine n'avait pas d'influence sur leurs paramètres pharmacocinétiques :

- atorvastatine : l'utilisation concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'entraîne pas de variation significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine.
- digoxine : l'utilisation concomitante d'amlodipine et de digoxine ne modifie pas les taux plasmatiques ou la clairance rénale de la digoxine chez le volontaire sain.
- warfarine : chez des volontaires sains de sexe masculin, l'utilisation concomitante de l'amlodipine ne modifie pas significativement l'effet de la warfarine sur les temps de prothrombine. L'utilisation concomitante d'amlodipine et de warfarine ne modifie pas les temps de prothrombine et de warfarine.
- ciclosporine : des études pharmacocinétiques avec la ciclosporine ont démontré que l'amlodipine n'altérait pas significativement la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs

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

+ Corticostéroïdes, tétracosactide

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

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

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

+ Amifostine

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

+ Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

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

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec péridopril ou amlodipine pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

| MedDRA Système- organe | Effets indésirables | Fréquence | |
|---|---|--------------|--------------|
| | | Amlodipine | Périndopril |
| Troubles sanguins et du système lymphatique | Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4) | Très rare | Très rare |
| | Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4) | - | Très rare |
| | Thrombocytopenie (voir rubrique 4.4) | Très rare | Très rare |
| | Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4) | - | Très rare |
| | Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite | - | Très rare |
| Affections du système immunitaire | Réaction allergique: Urticaire | Très rare | Peu fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyperglycémie | Très rare | - |
| | Gain de poids | Peu fréquent | - |
| | Perte de poids | Peu fréquent | - |
| | Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) | | Inconnu |
| Troubles psychiatriques | Insomnie | Peu fréquent | - |
| | Changement d'humeur | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Troubles du sommeil | - | Peu fréquent |
| Troubles du système nerveux | Somnolence | Fréquent | - |
| | Étourdissements | Fréquent | Fréquent |
| | Céphalées | Fréquent | Fréquent |
| | Tremblements | Peu fréquent | - |
| | Hypoesthésie | Peu fréquent | - |
| | Paresthésie | Peu fréquent | Fréquent |
| | Hypertonie | Très rare | - |
| | Neuropathie périphérique | Très rare | - |
| | Vertiges | - | Fréquent |
| Confusion | - | Très rare | |
| Troubles oculaires | Troubles de la vision | Peu fréquent | Fréquent |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | Acouphène | Peu fréquent | Fréquent |
| Troubles cardiaques | Palpitations | Fréquent | - |
| | Syncope | Peu fréquent | - |
| | Douleur angineuse | Rare | - |
| | Angor | - | 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) | Très rare | Très rare |
| Troubles vasculaires | Flush | Fréquent | - |
| | Hypotension (et effets liés à l'hypotension) | Peu fréquent | Fréquent |
| | Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) | - | Très rare |
| | Vascularite | Très rare | Inconnu |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée | Peu fréquent | Fréquent |
| | Rhinite | Peu fréquent | Très rare |
| | Toux | Très rare | Fréquent |
| | Bronchospasme | - | Peu fréquent |
| | Pneumonie éosinophile | - | Très rare |

| | | | |
|--|---|--------------|--------------|
| Troubles gastro-intestinaux | Hyperplasie gingivale | Très rare | - |
| | Douleurs abdominales, nausées | Fréquent | Fréquent |
| | Vomissements | Peu fréquent | Fréquent |
| | Dyspepsie | Peu fréquent | Fréquent |
| | Troubles du transit intestinal | Peu fréquent | - |
| | Bouche sèche | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Dysgeusie | - | Fréquent |
| | Déformation du goût | Peu fréquent | - |
| | Diarrhée, constipation | - | Fréquent |
| | Pancréatite | Très rare | Très rare |
| | Gastrite | Très rare | - |
| Troubles hépato-biliaires | Hépatite, jaunisse cholestatique | Très rare | - |
| | Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4) | - | Très rare |
| Affections de la peau et des tissus sous-cutanés | Œdème de Quincke | Très rare | - |
| | Angio-œdème 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 |
| | Erythème multiforme | Très rare | Très rare |
| | Alopécie | Peu fréquent | - |
| | Purpura | Peu fréquent | - |
| | Décoloration de la peau | Peu fréquent | - |
| | Augmentation de la sudation | Peu fréquent | - |
| | Sudation | - | Peu fréquent |
| | Prurit | Peu fréquent | Fréquent |
| | Rash | Peu fréquent | Fréquent |
| | Syndrome de Stevens-Johnson | Très rare | - |
| Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux | Arthralgie, myalgie | Peu fréquent | - |
| | Crampes musculaires | Peu fréquent | Fréquent |
| | Douleurs dorsales | Peu fréquent | - |
| | | | |
| Troubles du rein et des voies urinaires | Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire | Peu fréquent | - |
| | Insuffisance rénale | - | Peu fréquent |
| | Insuffisance rénale aiguë | - | Très rare |
| Troubles des organes de reproduction et du sein | Impuissance | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Gynécomastie | Peu fréquent | - |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Œdème, œdème périphérique | Fréquent | - |
| | Fatigue | Fréquent | - |
| | Douleur thoracique | Peu fréquent | - |
| | Asthénie | Peu fréquent | Fréquent |
| | Douleurs | Peu fréquent | - |
| | Malaise | Peu fréquent | - |
| Paramètres biologiques | Élévation des enzymes hépatiques: ALAT, ASAT (principalement en relation avec une cholestase) | Très rare | - |
| | Élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques | - | Rare |
| | Augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4) | - | Inconnu |

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez tout de suite votre médecin :

- gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer,
- vertiges ou étourdissements sévères,
- battements du cœur inhabituellement rapides ou irréguliers.

Les autres effets indésirables incluent :

- Effets indésirables fréquents (< 1/10, > 1/100) : maux de tête, étourdissements, vertiges, sensation de picotement et de fourmillement, somnolence, troubles de la vision, acouphènes (sensation de bruit dans les oreilles), palpitations (battements du cœur très rapides), flush (sensation de chaleur sur le visage), étourdissement dû à une baisse de pression artérielle, toux, essoufflement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation, réactions allergiques (telles que éruptions cutanées, démangeaisons), crampes musculaires, sensation de fatigue, oedème (gonflement de vos jambes ou de vos chevilles),
- Effets indésirables peu fréquents (<1/100, >1/1000) : changements d'humeur, troubles du sommeil, tremblements, syncope (perte temporaire de conscience), perte de la sensation de douleur, rhinite (nez bouché ou qui coule), troubles du transit intestinal, perte des cheveux, taches rouges ou décolorées sur la peau, douleurs dorsales, musculaires ou articulaires, douleurs thoraciques, augmentation du besoin d'uriner, particulièrement la nuit, malaise, bronchospasme (sensation de resserrement dans la poitrine, souffle bruyant et court), bouche sèche, angio-oedème (symptômes tels que sifflement respiratoire, gonflement de la face et de la langue), problèmes rénaux, impuissance, augmentation de la transpiration, développement des seins chez l'homme, prise ou perte de poids,
- Effets indésirables très rares (<1/10 000) : confusion, troubles cardiovasculaires (battements cardiaques irréguliers, angine de poitrine, attaque cardiaque et accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (une forme rare de pneumonie), érythème multiforme (éruption cutanée débutant souvent par des taches rouges et des démangeaisons sur le visage, les bras ou les jambes), troubles sanguins, du pancréas, de l'estomac ou du foie, neuropathie périphérique (maladie entraînant perte des sensations, douleurs,

incapacité à contrôler ses muscles), hypertonie (augmentation anormale de la tension des muscles), gonflement des gencives, taux élevé de sucre dans le sang.

- Les effets indésirables suivants ont également été rapportés chez les patients traités par COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé : hypoglycémie (très faible taux de sucre dans le sang), vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins), tremblement et rigidité.

Si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER COVERAM 5 mg/10 mg, comprimé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié