

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Coperindo 2,5 mg/0,625 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1,704 mg de périndopril (soit l'équivalent de 2,5 mg de périndopril tosilate converti *in situ* en périndopril sodium) et 0,625 mg d'indapamide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 74,056 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé biconvexe, en forme de gélule, blanc, d'une largeur d'environ 4 mm et d'une longueur d'environ 8 mm, portant une barre de cassure sur une face et présentant une surface lisse sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie habituelle est d'un comprimé pelliculé de Coperindo 2,5 mg/0,625 mg par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée après un mois de traitement, la dose peut être doublée.

Populations particulières

Personnes âgées (voir rubrique 4.4)

Le traitement doit être instauré à la posologie normale d'un comprimé pelliculé de Coperindo 2,5 mg/0,625 mg par jour.

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la posologie maximum doit être d'un comprimé de Coperindo 2,5 mg/0,625 mg par jour.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine égale ou supérieure à 60 ml/min, il n'est pas nécessaire de modifier la dose.

Le suivi médical habituel doit inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium.

Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, il n'est pas nécessaire de modifier la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de périndopril/indapamide dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Coperindo ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Liées au périndopril

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IECA
- Antécédents d'angio-œdème (œdème de Quincke) associé à un traitement antérieur par IECA (voir rubrique 4.4).
- Angio-œdème héréditaire/idiopathique
- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- L'utilisation concomitante de Coperindo et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également 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'indapamide

- Hypersensibilité à la substance active indapamide ou à tout autre sulfamide
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- Encéphalopathie hépatique
- Insuffisance hépatique sévère
- Hypokaliémie

Liées à Coperindo

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

Vu le manque d'expérience thérapeutique, Coperindo ne doit pas être utilisé chez :

- Les patients sous dialyse
- Les patients présentant une décompensation cardiaque non traitée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Communes au périndopril et à l'indapamide

A l'exception de l'hypokaliémie, les effets indésirables induits par l'association à doses faibles Coperindo 2,5 mg/0,625 mg ne sont pas significativement inférieurs à ceux induits par la posologie la plus faible approuvée des composants individuels séparés (voir rubrique 4.8). Il est impossible d'exclure une fréquence plus élevée de réactions idiosyncrasiques si le patient devait être simultanément exposé à deux agents antihypertenseurs qui seraient nouveaux pour lui. Afin de minimiser ce risque, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Lithium

Il est généralement déconseillé d'utiliser simultanément le lithium et l'association de périndopril et d'indapamide (voir rubrique 4.5).

Liées au périndopril

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

Des éléments indiquent que l'utilisation concomitante d'un IECA avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA secondaire à l'utilisation concomitante d'IECA avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskirène est donc déconseillée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement induisant ce double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, il ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un spécialiste et il doit faire l'objet d'une surveillance fréquente et étroite de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la tension artérielle.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être associés chez les patients ayant une néphropathie diabétique.

Médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du potassium

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

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par IECA. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun autre facteur de complication, la survenue d'une neutropénie est rare. Le périndopril doit s'utiliser avec une extrême prudence chez les patients atteints de collagénose vasculaire, en cas de thérapie immunosuppressive, en cas de traitement par allopurinol ou procainamide ainsi que chez les patients présentant une association de ces facteurs de complication, surtout en cas d'altération préalable de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, dont certaines ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. Si l'on utilise le périndopril chez ces patients, il est conseillé de surveiller régulièrement les numérations de globules blancs et il faut avertir les patients qu'ils doivent rapporter tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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.

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement rapporté chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris par péridopril (voir rubrique 4.8). Cet effet peut survenir à tout moment du traitement. Dans ce cas, arrêter immédiatement le traitement par péridopril et instaurer une surveillance adéquate afin de s'assurer que les symptômes sont complètement résolus avant de laisser partir le patient. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, l'affection disparaît généralement sans traitement, même si les antihistaminiques se sont avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx pouvant induire une obstruction des voies respiratoires, instaurer immédiatement un traitement adéquat. Ce traitement peut inclure l'administration sous-cutanée d'une solution d'adrénaline à 1 :1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou la prise de mesures visant à assurer la perméabilité des voies respiratoires.

On a rapporté que les patients de race noire sous IECA présentent une incidence plus élevée d'angio-œdème, par rapport aux patients des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent présenter un risque plus élevé d'angio-œdème pendant qu'ils reçoivent un IECA (voir rubrique 4.3).

Un angio-œdème intestinal a été rarement rapporté chez des patients traités par IECA. Ces patients présentaient une douleur abdominale (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, cet effet n'était pas précédé d'un angio-œdème du visage et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué au moyen d'examens tels que le CT scan abdominal ou l'échographie, ou le diagnostic était posé au moment de la chirurgie. Les symptômes disparaissaient à l'arrêt du traitement par l'IECA. Inclure l'angio-œdème intestinal dans le diagnostic différentiel des patients sous IECA présentant une douleur abdominale.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de péridopril. Le traitement par péridopril ne doit pas être débuté moins de 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 (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. 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 (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes survenant pendant une désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées et potentiellement fatales ont été rapportés chez des patients sous IECA pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Les IECA doivent s'utiliser avec prudence chez les patients allergiques traités par désensibilisation et le traitement doit être évité chez les patients recevant une immunothérapie à l'aide d'un venin. Il serait néanmoins possible d'éviter ces réactions en arrêtant temporairement le traitement par IECA, pendant au moins les 24 heures précédant la désensibilisation, chez les patients nécessitant un traitement par IECA et une désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes survenant pendant une LDL-aphérèse

Rarement, les patients sous IECA pendant une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL-aphérèse) au sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. La survenue de ces réactions était évitée en arrêtant temporairement le traitement par IECA avant chaque aphérèse.

Patients sous hémodialyse

Des réactions anaphylactoides ont été rapportées chez des patients sous dialyse avec des membranes à haut débit (p. ex. AN 69®) qui sont traités simultanément par un IECA. Chez ces patients, envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'un agent appartenant à une autre classe d'antihypertenseurs.

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

Ne pas instaurer un traitement par IECA pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite du traitement par IECA est essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'utilisation pendant la grossesse est bien établi. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par IECA et instaurer une autre thérapie si cela s'avère approprié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Liées à l'indapamide

Encéphalopathie hépatique

En cas d'altération de la fonction hépatique, les diurétiques thiazides et apparentés peuvent induire particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Arrêter immédiatement l'administration du diurétique si cette affection survient.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazides et apparentés (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si l'on estime qu'il est nécessaire d'administrer à nouveau le diurétique, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Précautions d'emploi

Communes au périndopril et à l'indapamide

Insuffisance rénale

Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Chez certains patients hypertendus sans lésions rénales préexistantes mais présentant des tests sanguins compatibles avec une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et il ne doit être réinstauré qu'avec une dose faible ou avec un seul des deux constituants.

Chez ces patients, le suivi médical habituel doit inclure une surveillance fréquente des taux de potassium et de créatinine, après deux semaines de traitement puis tous les deux mois en l'absence de modification du traitement. Une insuffisance rénale a été principalement rapportée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une insuffisance rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales.

Le traitement par ce médicament est généralement déconseillé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou en cas de rein unique fonctionnel.

Hypotension et déplétion hydro-électrolytique

Il existe un risque d'hypotension brutale en présence d'une déplétion préexistante en sodium (en particulier chez les individus présentant une sténose des artères rénales). Il faut donc rechercher systématiquement les signes cliniques d'une déplétion hydro-électrolytique, qui peut survenir suite à un épisode de diarrhée ou de vomissements. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière des taux plasmatiques d'électrolytes.

Une hypotension marquée peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse d'une solution isotonique.

Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après le rétablissement d'un volume sanguin et d'une tension artérielle satisfaisants, le traitement peut être réinstauré avec une dose plus faible ou avec un seul des deux constituants.

Taux de potassium

L'association de péridopril et d'indapamide n'empêche pas l'apparition d'une hypokaliémie, en particulier chez les patients diabétiques ou les patients ayant une insuffisance rénale. Comme c'est le cas avec tout antihypertenseur contenant un diurétique, surveiller régulièrement les taux plasmatiques de potassium.

Liées au péridopril

Toux

Une toux sèche a été rapportée au cours de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La toux est typiquement persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. Envisager l'étiologie iatrogène en présence de ce symptôme. Si la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est néanmoins considérée comme étant préférable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance du péridopril, utilisé en monothérapie ou en association, n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydro-électrolytique, etc.)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone a été observée, en particulier au cours d'une déplétion hydro-électrolytique marquée (régime strict sans sodium ou traitement diurétique prolongé), chez les patients dont la tension artérielle était initialement faible, en cas de sténose des artères rénales, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose s'accompagnant d'un œdème et d'une ascite.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut donc induire une chute brutale de la tension artérielle et/ou une augmentation des taux plasmatiques de créatinine, et révéler une insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier au moment de la première administration et durant les deux premières semaines du traitement.

Occasionnellement, l'insuffisance rénale peut apparaître de manière aiguë, mais ce phénomène est rare, et son délai d'apparition est variable.

Dans ces situations, le traitement doit être débuté avec une dose plus faible, qui sera augmentée progressivement.

Personnes âgées

Évaluer la fonction rénale et la kaliémie avant le début du traitement. La dose initiale est ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, spécialement en cas de déplétion hydro-électrolytique, afin d'éviter la survenue d'une hypotension brutale.

Athérosclérose connue

Le risque d'hypotension existe chez tous les patients, mais une prudence particulière est de rigueur chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance de la circulation cérébrale, chez qui le traitement doit être instauré avec une faible dose.

Hypertension vasculaire rénale

Le traitement de l'hypertension vasculaire rénale est la revascularisation. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent néanmoins s'avérer bénéfiques chez les patients présentant une

hypertension vasculaire rénale qui sont dans l'attente d'une chirurgie correctrice ou lorsque ce type d'intervention est impossible.

Si l'on prescrit Coperindo à des patients présentant un diagnostic confirmé de sténose des artères rénales, ou si l'on suspecte cette affection, le traitement doit être instauré en milieu hospitalier, avec une dose faible ; la fonction rénale et la kaliémie doivent également faire l'objet d'une surveillance car certains patients ont développé une insuffisance rénale fonctionnelle, qui était réversible à l'arrêt du traitement.

Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque sévère

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère (grade IV), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à une augmentation des taux de potassium), le traitement doit être initié sous surveillance médicale et avec une dose plus faible. Chez les patients diabétiques déjà traités par des antidiabétiques oraux ou l'insuline, surveiller étroitement la glycémie, notamment pendant le premier mois du traitement par un IECA (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'effet antihypertenseur du périndopril peut s'avérer moins efficace chez les personnes de race noire que chez les personnes appartenant à une autre race, peut-être en raison de la prévalence plus élevée de taux faibles de rénine au sein de la population hypertendue de race noire.

Chirurgie/anesthésie

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent induire une hypotension en cas d'anesthésie, en particulier lorsque l'anesthésique administré est un agent ayant un potentiel hypotenseur.

Il est donc recommandé d'interrompre le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à longue durée d'action, tels que le périndopril, un jour avant l'intervention lorsque c'est possible.

Sténose de la valve aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Les IECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche.

Insuffisance hépatique

Rarement, les IECA ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique, évoluant en une nécrose hépatique fulminante et menant (parfois) au décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. Les patients sous IECA développant un ictère ou une élévation marquée des taux d'enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par l'IECA et faire l'objet d'un suivi médical adéquat (voir rubrique 4.8).

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IECA, dont périndopril. Les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération d'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 exemple : spironolactone, éplérénone, triamtèrene, amiloride, ...), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparines, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole, autre IEC, ARA II, acide acétylsalicylique \geq 3g/jour, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs, immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime) 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 les 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 des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5).

Liées à l'indapamide

Équilibre hydro-électrolytique

Taux de sodium

Déterminer les taux de sodium avant de débiter le traitement puis à intervalles réguliers. Une réduction des taux de sodium peut être initialement asymptomatique et il est donc essentiel de les vérifier régulièrement. Ce contrôle doit être plus fréquent chez les patients âgés et les patients atteints de cirrhose (voir rubriques 4.8 et 4.9). Tout traitement diurétique peut entraîner une hyponatrémie aux conséquences parfois très graves. L'hyponatrémie avec hypovolémie peut être responsable de déshydratation et d'hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorés peut conduire à une alcalose métabolique secondaire compensatoire: l'incidence et le degré de cet effet sont faibles.

Taux de potassium

Une déplétion de potassium menant à une hypokaliémie significative constitue un risque majeur lié à l'utilisation de diurétiques thiazides et apparentés. L'hypokaliémie peut entraîner des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque d'apparition de taux faibles de potassium (< 3,4 mmol/l) doit être évité dans certaines populations à haut risque, notamment chez les patients âgés et/ou les sujets souffrant de malnutrition, indépendamment de la prise éventuelle de médicaments multiples, chez les patients présentant une cirrhose s'accompagnant d'un œdème et d'une ascite, ainsi que chez les patients ayant une pathologie coronaire ou une insuffisance cardiaque.

Dans ces cas, l'hypokaliémie augmente la toxicité cardiaque des glycosides cardiaques et le risque de troubles du rythme cardiaque.

Les sujets présentant un allongement de l'intervalle QT sont également à risque, si l'origine de cette anomalie est congénitale ou iatrogène.

Comme la bradycardie, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles sévères du rythme cardiaque, en particulier les torsades de pointes qui peuvent être fatales.

Dans tous les cas, il est nécessaire de surveiller plus fréquemment les taux de potassium. Les premières mesures de la kaliémie doivent s'effectuer pendant la première semaine suivant le début du traitement.

Si l'on détecte des taux faibles de potassium, il est nécessaire de corriger ces taux. L'hypokaliémie trouvée en association avec une faible concentration de magnésium sérique peut être réfractaire au traitement à moins que le magnésium sérique ne soit corrigé.

Taux de calcium

Les diurétiques thiazides et apparentés peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et causer une augmentation légère et transitoire des taux plasmatiques de calcium. Une élévation marquée des taux de calcium peut être liée à l'existence d'une hyperparathyroïdie non diagnostiquée. Dans ces cas, le traitement doit être arrêté avant d'évaluer la fonction parathyroïdienne.

Magnésium plasmatique

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, y compris l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Glycémie

Il est important de surveiller la glycémie chez les patients diabétiques, en particulier lorsque les taux de potassium sont faibles.

Acide urique

La tendance aux crises de goutte peut augmenter chez les patients présentant une hyperuricémie.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazides et apparentés ne sont pleinement efficaces que si la fonction rénale est normale ou seulement légèrement altérée (taux de créatinine inférieurs à environ 25 mg/l, c.-à-d. 220 µmol/l chez un adulte).

Chez les patients âgés, la valeur des taux plasmatiques de créatinine doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, en appliquant la formule de Cockcroft :

$$cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids corporel} / 0,814 \times \text{taux plasmatiques de créatinine}$$

où : l'âge est exprimé en années
le poids corporel en kg
les taux plasmatiques de créatinine en micromoles/l

Cette formule s'applique aux patients âgés de sexe masculin et doit être adaptée aux femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie résultant de la perte d'eau et de sodium causée par le diurétique au début du traitement induit une réduction de la filtration glomérulaire, ce qui peut causer une augmentation des taux d'urée sanguine et des taux de créatinine. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire n'a aucune conséquence néfaste chez les patients ayant une fonction rénale normale mais peut néanmoins aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfamides, ou les dérivés sulfamidés, peuvent provoquer une réaction idiosyncratique entraînant un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou de la douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre le traitement aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Athlètes

Les athlètes doivent savoir que ce produit contient une substance active susceptible d'induire une réaction positive aux tests antidopage.

Excipient(s) :

Lactose

Les patients présentant une intolérance au fructose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Communes au périmopril et à l'indapamide

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium et d'IECA. L'utilisation de l'association périmopril/indapamide avec le lithium est déconseillée mais si ce traitement combiné s'avère nécessaire, les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant une prudence particulière

Baclofène

Potentialisation de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale, et adaptation de la dose de l'antihypertenseur si nécessaire.

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

L'administration concomitante d'IECA avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. l'acide acétylsalicylique à des posologies anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peut atténuer l'effet antihypertenseur des IECA. L'utilisation concomitante d'IECA et d'AINS peut induire un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une élévation de la kaliémie, en particulier chez les patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale.

L'association doit s'administrer avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis de manière périodique.

Associations nécessitant une certaine prudence

Antidépresseurs de type imipramine (tricycliques), neuroleptiques

Augmentation de l'effet antihypertenseur et risque accru d'hypotension orthostatique (effet additif).

Liées au périmopril

Des données issues d'études cliniques ont révélé que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) secondaire à l'utilisation combinée d'IECA avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskirène, est associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels qu'une hypotension, une hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'une seule substance agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

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

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

Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec Coperindo. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques

peuvent augmenter le risque de survenue d'une hyperkaliémie comme : l'aliskirène, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA-II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est 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 Coperindo 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)

Aliskirène

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

Traitements par circulation extra-corporelle

Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'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

Aliskirène

Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

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 aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensinealdostérone. 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 (voir rubrique 4.4).

Estramustine

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

Diurétiques épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride...), potassium (sels de)

Hyperkaliémie (potentiellement fatale), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association du périndopril aux médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où une administration concomitante est néanmoins indiquée, elle devra être effectuée avec précaution et la kaliémie devra être fréquemment surveillée. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir la rubrique « Associations nécessitant des précautions d'emploi ».

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiantes oraux)

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

Diurétiques non-épargneurs de potassium

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

- *Dans l'hypertension artérielle*, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir causé une hypovolémie/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 et augmenté progressivement.
- *Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétique*, 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 fatale, 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 créatinémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

Associations nécessitant une certaine prudence

Antihypertenseurs et vasodilatateurs

La prise concomitante de ces médicaments peut induire une augmentation des effets hypotenseurs du péridopril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs peut induire une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticostéroïdes systémiques ou procaïnamide

L'administration concomitante avec les IECA peut induire un risque accru de leucopénie (voir rubrique 4.4).

Médicaments anesthésiques

Les IECA peuvent augmenter l'effet hypotenseur de certains médicaments anesthésiques (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC.

Or

Des réactions nitritoïdes (dont les symptômes sont notamment une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant simultanément des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IECA, y compris le péridopril.

Liées à l'indapamide

Associations nécessitant une prudence particulière

Médicaments induisant des torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, l'indapamide doit être administré avec prudence en association avec les médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes, tels que (liste non exhaustive) :

- les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)

- les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, ibutilide, brétylium, sotalol),
- certains antipsychotiques
phénothiazines (p. ex. chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine),
les benzamides (p. ex. amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride),
les butyrophénones (p. ex. dropéridol, halopéridol),
autre antipsychotique (p. ex. pimozide),
autres substances (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine par voie IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine par voie IV, méthadone, astémizole et terfénadine).

Prévention de l'hypokaliémie et correction si nécessaire ; surveillance de l'intervalle QT.

Médicaments hypokaliémiants :

Amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants : Risque accru d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance des taux de potassium et correction si nécessaire ; une prudence particulière est de rigueur en cas de thérapie digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

Digitaliques

L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie prédisposent aux effets toxiques des digitaliques. Il est recommandé de surveiller le potassium plasmatique, le magnésium plasmatique et l'ECG et, si nécessaire, d'adapter le traitement.

Allopurinol

L'association à l'indapamide peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Associations nécessitant une certaine prudence

Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone, triamterène)

Dans le cas d'une association rationnelle, utile pour certains patients, la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou diabétiques) n'est pas à exclure. La kaliémie et l'ECG doivent être surveillés et le traitement reconsidéré si nécessaire.

Metformine

Acidose lactique induite par la metformine en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'administration de diurétiques, en particulier de diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine si les taux plasmatiques de créatinine sont supérieurs à 15 mg/l (135 micromoles/l) chez l'homme ou à 12 mg/l (110 micromoles/l) chez la femme.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation induite par des diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, surtout en cas d'utilisation de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Réhydrater le patient avant de lui administrer le composé iodé.

Calcium (sels)

Risque d'élévation des taux de calcium suite à une réduction de l'excrétion urinaire de calcium.

Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'élévation des taux de créatinine sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence d'une déplétion hydrosodée.

Corticostéroïdes, tétracosactide (voie générale)

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée causée par les corticostéroïdes).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

En raison des effets des composants individuels de cette association sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de Coperindo est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Coperindo est contre-indiqué pendant les second et troisième trimestres de la grossesse.

Coperindo n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre le traitement par Coperindo en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

Grossesse

En raison du périndopril

**L'utilisation d'IECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité induit par l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Sauf si l'on estime qu'il est essentiel de poursuivre le traitement par IECA, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'utilisation pendant la grossesse a été établi. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par IECA et instaurer une autre thérapie si cela s'avère approprié.

Chez l'être humain, on sait que l'exposition à une thérapie par IECA pendant les second et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité fœtale (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un IECA à partir du second trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser un examen échographique de la fonction rénale et du crâne.

Les nourrissons issus d'une mère ayant pris des IECA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En raison de l'indapamide

Il n'existe pas de données où il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. L'exposition prolongée à un thiazide pendant le troisième trimestre de la grossesse peut induire une réduction du volume plasmatique maternel ainsi que de la circulation sanguine utéroplacentaire, ce qui peut mener à une ischémie fœtoplacentaire et à un retard de croissance.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'indapamide pendant la grossesse.

Allaitement

Coperindo n'est pas recommandé au cours de l'allaitement.

En raison du périndopril

Étant donné qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de périndopril pendant l'allaitement, son utilisation est déconseillée et il est préférable d'utiliser d'autres traitements dont le profil de sécurité est mieux établi pendant l'allaitement, en particulier si l'enfant allaité est un nouveau-né ou un prématuré.

En raison de l'indapamide

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux produits dérivés du sulfonamide et une hypokaliémie peuvent survenir. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu.

Il est également étroitement apparenté aux diurétiques thiazides, qui ont été associés à une diminution ou même à une suppression de la sécrétion de lait s'ils sont utilisés pendant l'allaitement.

L'indapamide n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Commun au périndopril et à l'indapamide

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fertilité chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité n'est attendu chez l'Homme.

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

Ni les deux substances actives, ni Coperindo n'affectent la vigilance, mais des réactions individuelles liées à l'abaissement de la tension artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier au début du traitement ou en cas d'association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

L'administration de périndopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à diminuer la perte de potassium induite par l'indapamide. Deux pourcents des patients sous Coperindo présentent une hypokaliémie (taux de potassium < 3,4 mmol/l).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- avec le périndopril : sensation vertigineuse, céphalées, paresthésie, dysgueusie, troubles visuels, vertiges, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, nausée, vomissement, prurit, rash, contractures musculaires et asthénie,
- avec l'indapamide : hypokaliémie, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou lors de l'utilisation post-AMM et sont classés selon les fréquences suivantes :

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

MedDRA Système organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Périndopril	Indapamide
Infections et infestations	Rhinite	Très rare	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie aplasique	-	Très rare
	Pancytopenie	Très rare	-

	Leucopénie	Très rare	Très rare
	Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Anémie hémolytique	Très rare	Très rare
	Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques).	-	Fréquent
Affections endocriniennes	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	-	Fréquent
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Peu fréquent*	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypochlorémie	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	Rare
	Hypercalcémie	-	Très rare
Affections psychiatriques	Changement d'humeur	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	Peu fréquent	-
	Dépression	Peu fréquent*	-
	Confusion	Très rare	-
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Rare
	Dysgueusie	Fréquent	-
	Somnolence	Peu fréquent*	-
	Syncope	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 et 4.4).	-	Fréquence indéterminée	
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Myopie aiguë (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Fermeture d'angle aiguë (voir rubrique 4.4)	-	Fréquence indéterminée
	Vision trouble	-	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent	Rare
	Acouphènes	Fréquent	-
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent*	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	Très rare	-

	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Très rare
	Vascularite	Peu fréquent*	-
	Bouffée congestive	Rare*	-
	Phénomène de Raynaud	Fréquence indéterminée	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux (voir rubrique 4.4)	Fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-
	Pneumonie à éosinophiles	Très rare	-
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Rare
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Rare
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Angio-œdème intestinal	Très rare	
Affections hépatobiliaires	Hépatite (voir rubrique 4.4)	Très rare	Fréquence indéterminée
	Anomalies de la fonction hépatique	-	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit	Fréquent	-
	Rash	Fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Angio-œdème (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Purpura	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Réactions de photosensibilité	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-
	Aggravation d'un psoriasis	Rare*	-
	Erythème multiforme	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Très rare
Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Peu fréquent*	-

	Myalgie	Peu fréquent*	Fréquence indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Peu fréquent	Très rare
	Anurie/oligurie	Rare	-
	Insuffisance rénale aigüe	Rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	-
	Malaise	Peu fréquent*	-
	OEdème périphérique	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent*	-
	Fatigue	-	Rare
Investigations	Augmentation de l'urée sanguine	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent*	-
	Elévation de la bilirubine sérique	Rare	-
	Elévation des enzymes hépatiques	Rare	Fréquence indéterminée
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4)	Très rare	-
	Elévation de la glycémie	-	Fréquence indéterminée
	Elévation de l'uricémie	-	Fréquence indéterminée
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	Peu fréquent*	-

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

Description de certains effets indésirables

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 10% des patients et < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 25% des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé –

www.afmps.be - Division Vigilance -Site internet : www.notifierunefetiindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be .

4.9 Surdosage

Symptômes

L'effet indésirable le plus probable en cas de surdosage est une hypotension, parfois associée à des nausées, des vomissements, des crampes, des étourdissements, une somnolence, une confusion mentale et une oligurie pouvant évoluer en une anurie (secondaire à l'hypovolémie). Des troubles de l'équilibre hydrosodé (taux faibles de sodium, taux faibles de potassium) peuvent survenir.

Conduite à tenir

Les premières mesures à prendre sont l'élimination rapide du (des) produit(s) ingéré(s) au moyen d'un lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé, suivies du rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé, jusqu'à l'obtention d'un retour à la normale.

En cas d'hypotension importante, allonger le patient sur le dos en lui surélevant les jambes par rapport à la tête. Si nécessaire, une perfusion intraveineuse d'une solution saline isotonique peut être administrée, ou toute autre méthode d'expansion volumique peut être utilisée.

Le périndoprilate, la forme active du périndopril, peut s'éliminer par dialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : périndopril et diurétiques, code ATC : C09BA04

Coperindo est une association de périndopril tosilate (sel), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, un diurétique de type chlorosulfamoyl. Ses propriétés pharmacologiques dérivent des propriétés propres à chacun des deux composants pris séparément, en plus des propriétés dues à la synergie additive des deux produits lorsqu'ils sont associés.

Mécanisme d'action

Lié à Coperindo

Coperindo produit une synergie additive des effets antihypertenseurs des deux composants.

Lié au périndopril

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice ; l'enzyme stimule également la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et stimule la dégradation de la bradykinine, une substance vasodilatatrice, en des heptapeptides inactifs.

Ceci induit :

- une réduction de la sécrétion d'aldostérone,
- une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine, car l'aldostérone n'exerce plus aucun feedback négatif,
- une diminution de la résistance périphérique totale, avec une action préférentielle sur le lit vasculaire des muscles et des reins, sans rétention hydrosodée ni tachycardie réflexe, en cas de traitement chronique.

L'effet antihypertenseur du périndopril s'observe également chez les patients ayant des concentrations faibles ou normales de rénine.

Le périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites sont inactifs.

Le périndopril réduit le travail du cœur :

- en exerçant un effet vasodilatateur sur les veines, probablement causé par des modifications du métabolisme des prostaglandines : réduction de la précharge,
- en réduisant la résistance périphérique totale : réduction de la postcharge.

Des études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont mise en évidence :

- une réduction des pressions de remplissage des ventricules gauche et droit,
- une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale,
- une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque,
- une augmentation de la circulation sanguine musculaire régionale.

Les résultats des tests d'effort ont également révélé une amélioration.

Lié à l'indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamide présentant un cycle indole ; d'un point de vue pharmacologique, il est apparenté aux diurétiques thiazides. Il inhibe la réabsorption du sodium dans le segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, dans une moindre mesure, l'excrétion du potassium et du magnésium, ce qui augmente le débit urinaire et induit un effet antihypertenseur.

Effets pharmacodynamiques

Liés à Coperindo

Chez les patients hypertendus, indépendamment de l'âge, Coperindo exerce un effet antihypertenseur dose-dépendant sur les tensions artérielles diastolique et systolique, tant en position allongée qu'à la station debout. Cet effet antihypertenseur dure 24 heures. La réduction de la tension artérielle s'obtient en moins d'un mois sans tachyphylaxie ; l'arrêt du traitement n'induit aucun effet de rebond. Pendant les essais cliniques, l'administration concomitante de périndopril et d'indapamide a exercé des effets antihypertenseurs de nature synergique, en relation avec ceux exercés par la prise de chacun des deux produits administrés seuls.

L'effet de l'association à doses faibles de Coperindo 2,5 mg/0,625 mg sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été étudié.

L'étude PICXEL est une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par un produit actif, qui a comparé au moyen de l'échocardiographie l'effet de l'association périndopril/indapamide sur l'HVG, par rapport à celui d'une monothérapie d'énalapril.

Au cours de l'étude PICXEL, des patients hypertendus ayant une HVG (définie par un index de masse du ventricule gauche (IMVG) > 120 g/m² chez l'homme et > 100 g/m² chez la femme) ont été randomisés pour recevoir l'association de 2 mg de périndopril tert-butylamine (soit l'équivalent de 2,5 mg de périndopril arginine ou de périndopril tosilate) et de 0,625 mg d'indapamide, ou 10 mg d'énalapril une fois par jour pendant une durée de traitement d'un an. La dose a été adaptée en fonction du degré de maîtrise de la tension artérielle, jusqu'à maximum 8 mg de périndopril tert-butylamine (soit l'équivalent de 10 mg de périndopril arginine ou de périndopril tosilate) et 2,5 mg d'indapamide ou 40 mg d'énalapril, une fois par jour. Seulement 34 % des sujets ont poursuivi le traitement par l'association de 2 mg de périndopril tert-butylamine (soit l'équivalent de 2,5 mg de périndopril arginine ou de périndopril tosilate) et de 0,625 mg d'indapamide (contre 20 % avec 10 mg d'énalapril).

A la fin du traitement, l'IMVG présentait une réduction significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (- 10,1 g/m²) que dans le groupe énalapril (- 1,1 g/m²), dans la population de tous les patients randomisés. La différence entre les deux groupes était de - 8,3 (IC à 95 % (- 11,5, -5,0), p < 0,0001) en termes de modification de l'IMVG.

Un meilleur effet sur l'IMVG était obtenu avec des doses plus élevées de périndopril/indapamide que celles qui sont autorisées pour Coperindo.

Au niveau de la tension artérielle, les différences moyennes estimées entre les groupes au sein de la population randomisée étaient de -5,8 mmHg (IC à 95 % (-7,9, -3,7), $p < 0,0001$) pour la tension artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC à 95 % (-3,6, -0,9), $p = 0,0004$) pour la tension artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

Liés au périndopril

Le périndopril agit sur tous les grades d'hypertension : légère à modérée, ou sévère. On observe une réduction des tensions artérielles systolique et diastolique, tant en position couchée qu'à la station debout.

L'effet antihypertenseur est maximal entre 4 et 6 heures après l'administration d'une dose unique, et se maintient pendant plus de 24 heures.

Il existe un degré élevé de blocage résiduel de l'enzyme de conversion de l'angiotensine après 24 heures, d'environ 80 %.

Chez les patients répondant au traitement, une normalisation de la tension artérielle s'obtient après un mois et se maintient sans la survenue d'une tachyphylaxie.

L'arrêt du traitement n'induit aucun effet de rebond sur l'hypertension.

Le périndopril a des propriétés vasodilatatrices, il restaure l'élasticité des principaux troncs artériels, il corrige les anomalies histomorphométriques des artères de résistance et il induit une réduction de l'hypertrophie du ventricule gauche.

Si nécessaire, l'ajout d'un diurétique thiazide induit une synergie additive.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique thiazide diminue le risque d'hypokaliémie associé à l'administration du diurétique seul.

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

Deux essais randomisés et contrôlés de large envergure (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ont évalué l'utilisation de l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Ces études n'ont mis en évidence aucun effet bénéfique significatif par rapport à une monothérapie, sur l'évolution des atteintes rénale et/ou cardiovasculaire ou sur la mortalité, mais elles ont révélé un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été conçue pour évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients ayant un diabète de type 2 avec une insuffisance rénale chronique, une maladie cardiovasculaire ou ces deux affections. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Le nombre de décès d'origine cardiovasculaire et d'accidents vasculaires cérébraux était plus élevé dans le groupe aliskirène que dans le

groupe placebo. Les effets indésirables et certains effets indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Liés à l'indapamide

En monothérapie, l'indapamide exerce un effet antihypertenseur qui dure 24 heures. Cet effet survient à des doses auxquelles les propriétés diurétiques sont minimales.

Son effet antihypertenseur est proportionnel à une amélioration de la compliance artérielle et à une réduction des résistances vasculaires périphériques totale et artériolaires.

L'indapamide réduit l'hypertrophie du ventricule gauche.

Lorsqu'une dose de diurétique thiazide et de diurétiques apparentés est dépassée, l'effet antihypertenseur plafonne alors que les effets indésirables continuent à augmenter. Ne pas augmenter la dose si le traitement s'avère inefficace.

De plus, on a constaté que chez les patients hypertendus, le traitement à court terme, moyen terme et long terme par indapamide :

- n'a aucun effet sur le métabolisme des lipides : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- n'a aucun effet sur le métabolisme des hydrates de carbone, même chez les patients hypertendus diabétiques.

Population pédiatrique

Aucune donnée d'utilisation de périndopril/d'indapamide chez les enfants n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Liées à Coperindo

L'administration concomitante de périndopril et d'indapamide ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques, par rapport aux propriétés des composants séparés.

Liées au périndopril

Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, l'absorption du périndopril est rapide et les concentrations maximales sont atteintes en 1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Étant donné que l'ingestion d'aliments diminue la conversion en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, le périndopril doit s'administrer par voie orale, en une seule prise quotidienne, le matin avant un repas.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. Le taux de liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais dépend de la concentration.

Biotransformation

Le périndopril est un pro-médicament. Vingt-sept pourcents de la dose administrée de périndopril atteint la circulation sanguine sous la forme de périndoprilate, le métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, le périndopril fournit cinq métabolites, tous inactifs. Les concentrations plasmatiques maximales du périndoprilate sont atteintes en 3 à 4 heures.

Élimination

Le périndoprilate s'élimine par voie urinaire et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, ce qui donne lieu à une atteinte de l'état d'équilibre en 4 jours.

L'élimination du périndoprilate est réduite chez les patients âgés ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Linéarité/non-linéarité

On a démontré l'existence d'une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.

Populations particulières

Sujets âgés

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques ou rénaux.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il est souhaitable d'ajuster la posologie en fonction du degré de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine).

En cas de dialyse

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

Cirrhose

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients atteints de cirrhose : la clairance hépatique de la substance mère est réduite de moitié. Néanmoins, la quantité du périndoprilate formé ne diminue pas et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Liées à l'indapamide

Absorption

L'indapamide est rapidement et complètement absorbé au niveau du tube digestif.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes chez l'être humain environ une heure après l'administration orale du produit.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 79 %.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures (moyenne de 18 heures). L'administration répétée n'induit aucune accumulation. L'élimination s'effectue principalement par voie urinaire (70 % de la dose) et fécale (22 %), sous la forme de métabolite inactifs

Population particulière

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique ne se modifie pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Coperindo a une toxicité légèrement plus élevée que celle de ses composants. Les manifestations rénales ne semblent pas potentialisées chez le rat. Cependant, l'association induit une toxicité gastro-intestinale chez le chien et les effets toxiques maternels semblent plus importants chez le rat (par comparaison au périndopril utilisé seul).

Ces effets indésirables ne s'observent néanmoins qu'à des niveaux de doses offrant une large marge de sécurité par rapport aux doses thérapeutiques utilisées.

Les études précliniques réalisées séparément avec le périndopril et l'indapamide n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique ou cancérigène.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité et la fertilité n'a pas été pas altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Hydrogénocarbonate de sodium

Amidon (de maïs) prégélatinisé

Povidone K30

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage :

Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

28 mois

À utiliser dans les 100 jours suivant l'ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en PP opaque blanc, muni d'un bouchon en PE opaque blanc contenant un agent dessicatif et équipé d'un réducteur de débit en polyéthylène avec fermeture de sécurité, contenant 14, 30, 60, 90, 90 (3x30) ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

BE468320

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

Date de première autorisation : 20/01/2015
Date de renouvellement de l'autorisation : 11/08/2017.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2026.
Date d'approbation du texte : 01/2026.