

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS 8 mg/5 mg, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de périndopril tert-butylamine (équivalent à 6,676 mg de périndopril) et 5 mg d'amlodipine (équivalent à 6,94 mg de bésilate d'amlodipine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc à blanc cassé, triangulaire, biconvexe, gravés « 8/5 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Un comprimé par jour en une prise, de préférence le matin et avant le repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial.

Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

#### Populations particulières

##### Insuffisant rénal et sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2)

L'élimination de périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS peut être administré chez les patients avec une Clcr  $\geq$  60 mL/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr  $<$  60 mL/min. Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée.

L'amlodipine utilisée à des doses similaires montre une bonne tolérance équivalente chez les patients âgés ou les patients plus jeunes. Des schémas posologiques normaux sont

recommandés chez les sujets âgés, mais une augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution.

Les changements de concentrations plasmatiques en amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale.

L'amlodipine n'est pas dialysable.

#### Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

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

#### Population pédiatrique

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine, en association, n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

Voie orale.

#### **4.3. Contre-indications**

Liées au péridopril :

- hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IEC
- antécédent d'angioedème lié à la prise d'un traitement par IEC,
- angioedème héréditaire ou idiopathique,
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- l'association de PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- utilisation concomitante de sacubitril/valsartan. PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/ valsartan (voir aussi les rubriques 4.4 et 4.5),
- traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),

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

Liées à l'amlodipine

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

Liées à périndopril/amlodipine

Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe périndopril/amlodipine.

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

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe périndopril/amlodipine.

Liées au périndopril :

##### **Mises en garde spéciales**

##### **Hypersensibilité/Angioedème :**

Un angioedème 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, PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS 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'angioedème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.

L'angioedème associé à un angioedème 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'angioedème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3).

Un angioedème 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'angioedème 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'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (voir rubrique 4.8).

L'utilisation concomitante d'IEC avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème. Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périmdopril. Le traitement par périmdopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de l'EPN (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angioedème (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 vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC

#### 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. Le périmdopril 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 périmdopril 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 (par exemple, mal de gorge, fièvre).

#### Hypertension rénovasculaire :

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

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

### Hyperaldostéronisme primaire :

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

### 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 volémique, 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 PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS.

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 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 à 9 mg/mL (0,9%). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

#### 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 périndopril 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).

#### Particularités ethniques :

Un taux plus important d'angioedème a été observé chez les patients noirs sous IEC que chez les autres patients.

Comme les autres IEC, l'efficacité du périndopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, 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, PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine compensatoire. 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 le périndopril, les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtère, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/ sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante de périndopril 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**

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

#### Insuffisance cardiaque :

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution.

Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV) l'incidence rapportée des ?dèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1).

Les inhibiteurs calciques, dont l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

#### Insuffisance hépatique :

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Par conséquent, l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose. Une augmentation posologique lente et une surveillance attentive peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

### Sujets âgés :

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

### Insuffisance rénale :

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

Liées à périndopril/amlodipine

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

### **Précautions d'emploi**

#### Interactions :

L'utilisation concomitante de PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS avec du lithium, des médicaments épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium, ou avec le dantrolène n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Sodium :

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

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

Liées au périndopril :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

### **Médicaments augmentant le risque d'angi?dème**

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angi?dème (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 le PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les substituts de sel contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

### **Ciclosporine**

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

### **Héparine**

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

#### **Aliskiren**

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

### **Traitements par circulation extra-corporelle**

Les traitements par circulation extra-corporelle 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'un risque de réactions anaphylactoïdes (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

### **Sacubitril/valsartan**

L'utilisation concomitante de périndopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angi?dème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périndopril. Le traitement par périndopril ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

#### **Aliskiren**

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

### **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-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

### **Estramustine**

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

### **Cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) :**

Les patients traités de façon concomitante avec du cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent avoir un risque plus élevé d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

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

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par périndopril. Les diurétiques épargneurs potassiques (par ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie.

Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de périndopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est donc pas recommandée. Si leur utilisation concomitante est indiquée, ils devront être administrés avec prudence et nécessiteront un contrôle fréquent de la kaliémie.

### **Lithium**

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

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **Antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux)**

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants 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 sujets à une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant la volémie ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de périndopril.

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

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

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

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

Avec l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles doses d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection <40 %, et précédemment traitée avec un IEC et un diurétique de l'anse, il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, particulièrement en cas de non-respect des recommandations de prescription de cette association. Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Un contrôle strict de la kaliémie et de la créatininémie est recommandé une fois par semaine le premier mois du traitement et une fois par mois les mois suivants.

### **Racécadotril :**

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angioedèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).

### **Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) :**

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angioedème (voir rubrique 4.4).

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris 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.

## **Associations à prendre en compte**

### **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

### **Sels d'or**

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement 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, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association à une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine, chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Inducteurs du CYP3A4 : lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

Inhibiteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine. Une surveillance étroite de ces patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée conjointement avec de la clarithromycine.

### **Associations à prendre en compte**

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

### **Tacrolimus :**

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

### **Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) :**

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

### **Ciclosporine :**

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

### **Simvastatine :**

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

### **Autres associations**

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Liées à périndopril/amlodipine

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Baclofène :

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

### **Associations à prendre en compte**

- Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et de l'amlodipine. L'utilisation concomitante de trinitrine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considérée 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association, sur la grossesse et l'allaitement :

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS est déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse. PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS est déconseillé pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

#### Grossesse

Lié au périndopril

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après exposition aux IEC au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des second et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un IEC à partir du second trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lié à l'amlodipine

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus

sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le fœtus.

## **Allaitement**

Lié au périndopril

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

Lié à l'amlodipine

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

## **Fertilité**

Lié au périndopril

Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

Lié à l'amlodipine

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques.

Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de l'association périndopril/amlodipine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue, une lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **a. Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril et l'amlodipine pris séparément sont : œdème, somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier en début de traitement), dysgueusie, paresthésie, défauts visuels (y compris diplopie), acouphène, vertige, palpitations, bouffée congestive, hypotension (et effets liés à l'hypotension), dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausée, vomissement, dyspepsie, modification du transit intestinal, diarrhée, constipation, prurit, rash, exanthème, gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles), contractures musculaires, fatigue et asthénie.

#### **b. Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont pu être observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du périndopril ou de l'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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminé (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

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

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	-	Peu fréquent
	Céphalées (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
	Tremblement	Peu fréquent	-
	Hypoesthésie	Peu fréquent	-
Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent	
Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent*	
Etat confusionnel	Rare	Très rare	
Hypertonie	Très rare	-	
Neuropathie périphérique	Très rare	-	
Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	
Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal)	Indéterminée	-	
<b>Affections oculaires</b>	Défauts visuels	Fréquent	Fréquent
	Diplopie	Fréquent	-
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
	Vertige	-	Fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Fréquent	Peu fréquent*
	Tachycardie	-	Peu fréquent*
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence			
		Amlodipine	Périndopril		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	-	Peu fréquent		
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Peu fréquent	Très rare		
	<b>Affections vasculaires</b>	Bouffée congestive		Fréquent	Rare
		Hypotension (et effets liés à l'hypotension)		Peu fréquent	Fréquent
		Vascularite		Très rare	Peu fréquent*
Syndrome de Raynaud		-	Indéterminé		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée	Fréquent	Fréquent		
	Toux	Peu fréquent	Fréquent		
	Bronchospasme	-	Peu fréquent		
	Pneumonie éosinophilique	-	Très rare		
<b>Affections gastro- intestinales</b>	Hyperplasie gingivale	Très rare	-		
	Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent		
	Nausées	Fréquent	Fréquent		
	Vomissements	Peu fréquent	Fréquent		
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent		
	Modification du transit intestinal	Fréquent	-		
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent		
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent		
	Constipation	Fréquent	Fréquent		
	Pancréatite	Très rare	Très rare		
	Gastrite	Très rare	-		
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite, ictère	Très rare	-		
	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	-	Très rare		
	Enzymes hépatiques augmentées (évoquant généralement une cholestase)	Très rare	-		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Oedème de Quincke	Très rare	-		

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	-	Peu fréquent
	Angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	Très rare	Peu fréquent
	Erythème polymorphe	Très rare	Très rare
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	-
Décoloration de la peau	Peu fréquent	-	
Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	
Prurit	Peu fréquent	Fréquent	
Rash, exanthème	Peu fréquent	Fréquent	
Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Peu fréquent	
Réactions de photosensibilité	Très rare	Peu fréquent*	
Pemphigoïde	-	Peu fréquent*	
Aggravation du psoriasis	-	Rare	
Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-	
Dermatite exfoliatrice	Très rare	-	
Nécrolyse épidermique toxique	Indéterminée	-	
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>	Gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles)	Fréquent	-
	Arthralgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent
	Dorsalgie	Peu fréquent	-
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Trouble mictionnel, nycturie, pollakiurie	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine	Périndopril	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	-	Peu fréquent	
	Anurie/oligurie	-	Rare	
	Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent
		Gynécomastie	Peu fréquent	-
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	?dèmes	-	Très fréquent
		?dèmes périphériques	-	Peu fréquent*
		Fatigue	Fréquent	-
		Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent*
Asthénie		Fréquent	Fréquent	
Douleurs		Peu fréquent	-	
Malaise		Peu fréquent	Peu fréquent*	
Fièvre	-	Peu fréquent*		
Investigations	Poids augmenté, Poids diminué	Peu fréquent	-	
	Urée sanguine augmentée	-	Peu fréquent*	
	Créatinine sanguine augmentée	-	Peu fréquent*	
	Bilirubine sanguine augmentée	-	Rare	
	Enzyme hépatique augmentée	-	Rare	
	Hémoglobine diminuée et hématocrite diminuée	-	Très rare	
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).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

## 4.9. Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de périndopril/amlodipine chez l'homme.

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

Symptômes : Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et une éventuelle tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées pouvant conduire jusqu'à un choc entraînant le décès, ont été rapportées.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement : Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine nécessite un soutien cardio-vasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une surélévation des membres inférieurs et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction du taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera probablement aucun bénéfice.

Les données de surdosage en périndopril chez l'homme sont limitées. Les symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB04.**

#### Périndopril

## Mécanisme d'action

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

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

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

## Efficacité et sécurité clinique

### Hypertension

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

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

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

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

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans développement d'une tachyphylaxie. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

Maladie coronarienne stable :

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

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril arginine 10 mg) (n=6 110) ou sous placebo (n=6 108).

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

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

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

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

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

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

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

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

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

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

## **Amlodipine**

### **Mécanisme d'action**

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

Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants :

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

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

### Efficacité et sécurité clinique

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle, en position couchée ou debout pendant 24 heures. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

Chez les patients angoreux, une prise quotidienne unique d'amlodipine augmente la durée de l'exercice total, le délai d'apparition de l'angor et le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm, et diminue à la fois la fréquence des crises angineuses et la consommation de trinitrate de glycéryl.

L'amlodipine n'entraîne pas d'effets métaboliques indésirables et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques, ce qui convient à l'utilisation chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

### Coronaropathies :

L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo chez 1 997 patients - Comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thromboses (étude CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril 10-20 mg et 655 ont reçu le placebo en complément d'un traitement standard par les statines, les  $\beta$ -bloquants, les diurétiques et l'aspirine, pendant 2 ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez des patients atteints de coronaropathies.

Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT					
Taux d'évènements cardio-vasculaires, nombre (%)				Amlodipine vs. placebo	
Critères d'évaluation	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (95 %)	Valeurs de p
<b>Critère principal</b>					
Evènements indésirables cardio-vasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Composants individuels</b>					
Revascularisation coronaire	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03

Hospitalisation pour angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IDM non fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Mortalité cardio-vasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalisation pour ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abréviations : ICC, Insuffisance cardiaque congestive ; IC, Intervalle de confiance ; IDM, Infarctus du myocarde ; AIT, Accident ischémique transitoire ; AVC, Accident vasculaire cérébral.

#### Insuffisance cardiaque :

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III à IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée versus placebo (PRAISE-2) sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

#### Etude sur le traitement préventif de la crise cardiaque (ALLHAT) :

Une étude randomisée en double aveugle de morbi-mortalité appelée the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) a été conduite pour comparer les effets de nouvelles substances : l'amlodipine 2,5-10 mg/j (inhibiteur calcique) ou du lisinopril 10-40 mg/j (inhibiteur de l'enzyme de conversion) en traitement de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/j, chez des patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dL (11,6 %), une hypertrophie

ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).

Le critère principal était une composante de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal.

L'étude n'a pas montré de différence significative sur le critère principal entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone : RR 0,98 (95 % IC (0,90-1,07) p=0,65). Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (composant d'un critère composite cardiovasculaire combiné) a été significativement supérieure dans le groupe amlodipine, par rapport au groupe chlorthalidone (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, (95 % IC [1,25-1,52] p<0,001)). Toutefois, il n'a pas été montré de différence significative sur la mortalité toute cause entre le groupe amlodipine et le groupe chlorthalidone, RR 0,96 (95 % IC [0,89-1,02] p=0,20).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le taux et le degré d'absorption du périndopril et de l'amlodipine contenus dans PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/AMLODIPINE VIATRIS ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

Périndopril

### **Absorption**

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

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

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

Il a été démontré une relation linéaire entre la dose de périndopril et son exposition plasmatique.

### **Distribution**

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

### **Élimination**

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

Sujets âgés, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux (voir rubrique 4.2). Par conséquent, le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium.

Insuffisance hépatique

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

Les cinétiques de périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas

réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Amlodipine

### **Absorption, distribution et liaisons aux protéines plasmatiques**

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliment.

### **Biotransformation/Élimination**

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 35 à 50 heures et permet une prise unique quotidienne. L'amlodipine est presque entièrement métabolisée par le foie en métabolites inactifs avec 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

### **Sujet âgé**

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont été conformes aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

### **Insuffisance hépatique**

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration de l'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Périndopril**

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

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

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

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

### **Amlodipine**

### Reprotoxicité :

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

### Altération de la fécondité :

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours, et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat, dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatique de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

### Pouvoir cancérigène et mutagène :

Des rats et des souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois\* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais pas pour le rat.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

\* Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carboxyméthylamidon sodique, glycérol (dibéhénate de), calcium (hydrogénophosphate de) anhydre, tréhalose dihydraté, cellulose microcristalline, magnésium (oxyde de) léger, crospovidone (type A), stéarate de magnésium.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité. Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes Alu/OPA/PVC de 10, 30, 90, ou 120 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 302 366 5 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Alu/OPA/PVC).
- 34009 302 382 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Alu/OPA/PVC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.