

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

1.0 NOM DU PRODUIT : SEFAM PL 10/5

: Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 10 mg/5 mg

DCI ;

: Périndopril Arginine et Bésilate d'amlodipine USP

2.0 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril Arginine 10mg

Bésilate d'amlodipine USP

Equivalent à Amlodipine 5mg

Excipients Qs

Couleur ; Dioxyde de Titane

Voir section 6.1 pour la liste des excipients

3.0 FORME PHARMACEUTIQUE

Forme : Comprimés Pelliculé

4.0 PARTICULARITES CLINIQUE :

4.1 Indications Thérapeutiques :

Périndopril Arginine et Amlodipine 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:

Perindopril Arginine et Amlodipine Comprimés (perindopril arginine/ amlodipine) est disponibles en dosage de 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg and 10 mg/10 mg comme traitement de substitution pour les patients déjà contrôlés avec des doses distinctes de périndopril (5 ou 10 mg) et d'amlodipine (5 ou 10 mg), administrées simultanément à la dose indiquée dans le tableau ci-dessous. Le traitement ne doit pas être initié avec cette association.

Tableau 1. Conversion de dose du périndopril et de l'amlopipine comprimés en périndopril arginine et amlopipine en combinaison

Périndopril arginine	Amlodipine	Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés
5 mg	5 mg	Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 5/5
5 mg	10 mg	Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 5/10
10 mg	5 mg	Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 10/5
10 mg	10 mg	Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 10/10

La prise de nourriture peut réduire la biotransformation hépatique du périndopril en périndoprilate. Le traitement recommandé est d'un comprimé par jour en dose unique, à prendre de préférence le matin et avant un repas.

Étant donné que le périndopril et l'amlopipine peuvent être utilisés pour différentes indications cliniques, les ajustements posologiques doivent être basés sur le jugement clinique et le profil individuel du patient. Des ajustements peuvent être effectués en diminuant ou en augmentant la dose de périndopril et / ou d'amlopipine en utilisant des produits de périndopril et / ou d'amlopipine distincts dans la plage de doses recommandée jusqu'à ce que la stabilité clinique soit rétablie. Consulter les informations sur le produit des produits individuels de périndopril et / ou d'amlopipine utilisés lors de l'ajustement de la dose.

Dans le cas où une révision à la baisse est nécessaire, des ajustements à l'aide d'amlopipine 2,5 mg ou d'une dose de périndopril équivalente à périndopril arginine 2,5 mg, en tant que produits séparés doivent être envisagés jusqu'à ce que la stabilité clinique soit rétablie.

Insuffisant rénal et sujet âgé

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.

Lorsqu'une titration à la baisse est nécessaire pour atteindre la stabilité clinique chez les patients avec un ClCr <60 ml / min, des ajustements utilisant de l'amlopipine à 2,5 mg ou une dose de périndopril équivalente à du périndopril arginine à 2,5 mg, comme des produits séparés doivent être envisagés jusqu'à ce que la stabilité clinique soit rétablie . Veuillez consulter les informations sur les produits du perindopril ou de l'amlopipine.

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

L'amlopipine n'est pas dialysable

Chez les patients âgés, des ajustements utilisant l'amlopipine et le périndopril en tant que produits séparés doivent être envisagés. Les personnes de petite taille, fragiles ou âgées doivent commencer avec de l'amlopipine 2,5 mg une fois par jour et des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose d'amlopipine. La dose initiale de périndopril chez les personnes âgées doit toujours être une dose équivalente à périndopril arginine 2,5 mg par jour et les patients doivent être étroitement surveillés pendant les premiers stades du traitement. Patients ayant une insuffisance hépatique:

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'amlopipine et de périndopril. La dose initiale chez les patients âgés est de 2,5mg une fois par jour.

Mode d'administration

Voie Orale

4.3 Contre-indications:

Périndopril Arginine et Amlodipine comprimés de sont contre-indiqués:

Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs; périndopril ou amlopipine, inhibiteurs de l'ECA, dihydropyridines ou ingrédients excipients présents dans les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine

Pendant la grossesse et pour les femmes allaitantes.

Toutes les contre-indications liées aux composants individuels, telles qu'énumérées ci-dessous, doivent également s'appliquer à l'association fixe de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine.

Liées à Périndopril

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

antécédent d'angioédème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.4), traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),

l'association à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1), utilisation concomitante de sacubitril/valsartan (voir

rubriques 4.4 et 4.5), hypersensibilité à la substance active ou à tout autre IEC angioédème héréditaire ou idiopathique, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),

Liées à l'amiodipine

Hypotension sévère, Hypersensibilité à l'amiodipine ou à tout autre dihydropyridines, Etat de choc, incluant choc cardiogénique, Obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (par exemple un degré élevé de sténose aortique), Insuffisance cardiaque instable au plan hémodynamique après un infarctus du myocarde en phase aiguë.

Liées au Périndopril

4.4 Mise en garde et Précaution d'emploi:

Hyperkaliémie

Étant donné que les inhibiteurs de l'ECA réduisent la formation d'angiotensine II entraînant une diminution de la production d'aldostérone, une augmentation du potassium sérique a été observée chez certains patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le périndopril. Les électrolytes sériques (y compris le sodium potassium et l'urée) doivent être mesurés de temps à autre lorsque des inhibiteurs de l'ECA sont administrés, en particulier en association avec des diurétiques. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois mortelles. Les facteurs de risque de développement de l'hyperkaliémie comprennent les personnes atteintes d'insuffisance rénale, d'aggravation de la fonction rénale, d'âge (> 70 ans), de diabète, d'événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et l'utilisation combinée avec des diurétiques épargneurs de potassium (par ex. spironolactone, éplerénone, triamtérolène, amiloride), suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium; ou les patients prenant d'autres médicaments associés à une augmentation de la kaliémie (par exemple l'héparine, le cotrimoxazole également connu sous le nom de triméthoprime / sulfaméthoxazole, d'autres inhibiteurs de l'ECA, un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, de l'aspirine ≥ 3 g / jour, des inhibiteurs de la COX-2 et d'autres non AINS sélectifs, médicaments immunosupresseurs tels que la cyclosporine ou le tacrolimus). L'utilisation combinée des médicaments mentionnés ci-dessus doit être utilisée avec prudence en association avec des inhibiteurs de l'ECA. Une surveillance fréquente du potassium sérique est nécessaire (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Chez certains patients, l'hyponatrémie peut coexister avec l'hyperkaliémie.

Patients diabétiques

Le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients diabétiques traités par des médicaments oraux ou de l'insuline (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Lithium

L'association de lithium et de périndopril n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

L'association de périndopril et de médicaments épargneurs de potassium, de suppléments de potassium ou Un substitut de sel contenant du potassium n'est pas recommandé (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Dantrolène

L'association de dantrolène et de périndopril n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Angioedema

Les inhibiteurs de l'ECA ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke liés à tout autre médicament car ces patients peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils sont traités avec un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3 - Contre-indications).

Un œdème de Quincke menaçant le pronostic vital a été signalé avec la plupart des inhibiteurs de l'ECA. L'incidence globale est d'environ 0,1 à 0,2%. L'étiologie serait non immunogène et pourrait être liée à une activité accentuée de la bradykinine. Habituellement,

L'œdème de Quincke est un œdème sans piqûre de la muqueuse cutanée et du tissu sous-cutané.

Un œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, des muqueuses, de la glotte et / ou du larynx a été rapporté chez des patients avec des inhibiteurs de l'ECA et a été peu fréquemment rapporté avec le périndopril (voir rubrique 4.8 - Effets indésirables (effets

indésirables)). Cela peut survenir à tout moment pendant le traitement. Dans de tels cas, le traitement doit être rapidement interrompu et le patient soigneusement observé jusqu'à disparition de l'enflure.

Lorsque de tels cas ont été décrits avec d'autres inhibiteurs de l'ECA et que l'enflure s'est limitée au visage et aux lèvres, la condition s'est généralement résolue sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utiles pour soulager les symptômes.

L'œdème de Quincke associé à un œdème laryngé peut être fatal ou presque fatal. Dans la plupart des cas, les symptômes sont survenus au cours de la première semaine de traitement et l'incidence semble similaire chez les deux sexes ou chez ceux souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension.

En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (par exemple, adrénaline et oxygène) doit être administré rapidement. Le traitement de l'œdème de Quincke progressif doit être agressif et à défaut d'une réponse rapide au traitement médical, des méthodes mécaniques pour sécuriser les voies respiratoires doivent être entreprises avant qu'un œdème massif ne complique l'intubation orale ou nasale.

Les patients qui répondent à un traitement médical doivent être surveillés attentivement pour un éventuel phénomène de rebond.

L'apparition d'un œdème de Quincke associé à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA peut être retardée de plusieurs semaines ou mois.

Les patients peuvent présenter plusieurs épisodes d'œdème de Quincke avec de longs intervalles sans symptômes.

Un œdème de Quincke peut survenir avec ou sans urticaire.

L'œdème de Quincke intestinal a été rarement rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'œdème de Quincke antérieur et les taux d'estérase C-1 étaient normaux. L'œdème de Quincke

L'angio-oedème a été diagnostiqué par des procédures comprenant une tomodensitométrie abdominale ou une échographie ou pendant la chirurgie et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. L'oedème de Quincke intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous inhibiteurs de l'ECA présentant des douleurs abdominales.

Les patients sous traitement combiné avec une cible mammifère d'inhibiteur de la rapamycine (mTOR) (par exemple temsirolimus, sirolimus, everolimus) peuvent présenter un risque accru d'oedème de Quincke (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions).

L'utilisation combinée de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine avec des associations à dose fixe de sacubitril / valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'oedème de Quincke (voir rubrique 4.3 - Contre-indications). Les associations à dose fixe de sacubitril / valsartan ne doivent pas être initiées avant 36 heures après la prise de la dernière dose de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine. Si le traitement par l'association sacubitril / valsartan à doses fixes est arrêté, les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine ne doivent pas être initiés avant 36 heures après la dernière dose d'association à dose fixe sacubitril / valsartan (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions). L'utilisation combinée d'autres inhibiteurs de la NEP et de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine peut également augmenter le risque d'oedème de Quincke (voir rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

Dans de rares cas, les 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 du 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 périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-supresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont présenté des infections sévères, qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation du périndopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple un mal de gorge, de la fièvre).

Hypotension

Une hypotension a été rapportée chez des patients commençant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA. L'hypotension symptomatique est rarement observée dans l'hypertension non compliquée mais est une conséquence potentielle de l'utilisation du périndopril chez les patients présentant une déplétion saline / volumique, par exemple, chez les patients traités vigoureusement avec des diurétiques, chez les patients en dialyse, avec une insuffisance rénale, à la suite d'une diarrhée sévère ou de vomissements, chez les patients soumis à des restrictions alimentaires ou chez ceux souffrant d'hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 4.8 - Effets indésirables (effets indésirables)).

L'administration d'une dose de périndopril équivalente à 2,5 mg de perindopril arginine à des patients atteints d'insuffisance cardiaque légère à modérée n'a été associée à aucune réduction significative de la pression artérielle. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Cela est plus susceptible de se produire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère, comme en témoigne l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle. Cela peut être associé à une syncope, des déficits neurologiques, une oligurie et / ou une augmentation progressive de l'azote sanguin, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et / ou à la mort. En raison de la baisse potentielle de la pression artérielle chez ces patients, le traitement doit être démarré à faibles doses sous surveillance très étroite. Ces patients doivent être suivis de près

pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que la dose est augmentée ou qu'un traitement diurétique est commencé ou augmenté.

Les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral doivent être étroitement suivis pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que la dose de périndopril et / ou de diurétique est augmentée.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec le périndopril. Ceci est anticipé et n'est généralement pas une raison pour interrompre le traitement. En cas d'hypotension symptomatique, une réduction de la dose ou l'arrêt du périndopril peut être nécessaire.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et si nécessaire perfusé avec une solution saline normale. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à d'autres doses, qui peuvent généralement être administrées sans difficulté lorsque la pression artérielle augmente après l'augmentation du volume.

Hypertension rénovasculaire

Si une hypertension rénovasculaire est également présente, le traitement doit être débuté sous étroite surveillance médicale avec de faibles doses et une titration soigneuse de la dose. Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Étant donné que le traitement par les diurétiques peut être un facteur contributif à ce qui précède, ils doivent être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement au périndopril. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des changements mineurs de la créatinine sérique, même chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale.

Transplantation rénale

Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Défaillance hépatique

Rarement, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de

ce syndrome n'est pas compris. Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA qui développent un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter l'inhibiteur de l'ECA et bénéficier d'un suivi médical approprié (voir rubrique 4.8 - Effets indésirables (effets indésirables)).

Ethnicité

Les inhibiteurs de l'ECA provoquent un taux d'œdème de Quincke plus élevé chez les patients d'origine africaine indigène que chez les patients d'autres origines raciales. Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, le périndopril peut être moins efficace pour abaisser la tension artérielle chez les personnes d'origine africaine indigène que chez les personnes d'autres origines raciales, probablement en raison d'une prévalence plus élevée d'états à faible rénine dans cette population.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement avec tout inhibiteur de l'ECA.

La toux

Une toux irritante sèche persistante (non productive) a été signalée avec la plupart des inhibiteurs de l'ECA. La fréquence des déclarations a augmenté depuis que la toux a été reconnue pour la première fois comme un effet de classe du traitement par un inhibiteur de l'ECA, l'incidence de la toux variant entre 2 et 15% en fonction de l'inhibiteur de l'ECA, de la dose et de la durée d'utilisation.

La toux est souvent pire en position couchée ou la nuit, et a été signalée plus fréquemment chez les femmes (qui représentent les deux tiers des cas signalés). Les patients qui toussent peuvent avoir une réactivité bronchique accrue par rapport à ceux qui ne le font pas. La fréquence plus élevée observée de cet effet secondaire chez les non-fumeurs peut être due à un niveau plus élevé de tolérance des fumeurs à la toux.

La toux est très probablement due à la stimulation du réflexe de toux pulmonaire par les kinines (bradykinine) et / ou les prostaglandines, qui s'accumulent en raison de l'inhibition de l'ECA. Une fois qu'un patient a développé une toux intolérable, une tentative peut être faite pour le remplacer par un autre inhibiteur de l'ECA; la réaction peut se reproduire mais ce n'est pas toujours le cas. Un changement dans une autre classe de médicaments peut être nécessaire dans les cas graves.

Protéinurie

Le traitement par périndopril a parfois été associé à une protéinurie légère ou transitoire (<1 gramme / par 24 heures). Cependant, chez la majorité des patients atteints de protéinurie préexistante traités au périndopril, la protéinurie a disparu ou est restée stable. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent retarder la progression de la néphropathie chez les patients atteints de diabète ou d'hypertension.

Neutropénie / agranulocytose / thrombocytopénie / anémie

Une neutropénie, une agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et aucun autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie vasculaire au collagène, de traitement immunosupresseur, de traitement par l'allopurinol ou le procaïnamide, ou d'une combinaison de ces facteurs de complication, surtout en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le périndopril est utilisé chez ces patients, une surveillance périodique du nombre de globules blancs est recommandée et les patients doivent être informés de tout signe d'infection (par exemple, mal de gorge, fièvre).

Réactions dermatologiques

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions cutanées prurigineuses maculo-papuleuses et parfois une photosensibilité ont été rapportées avec un autre inhibiteur de l'ECA. Des réactions cutanées rares et parfois sévères (éruptions lichénoïdes, psoriasis, pemphigus comme éruption cutanée, rosacée, syndrome de Stevens-Johnson, etc.) ont été rapportées après l'administration de périndopril et peuvent donc survenir. Une relation causale est difficile à évaluer. Les patients qui développent une réaction cutanée avec un inhibiteur de l'ECA peuvent ne pas être transférés vers un autre médicament de la même classe, mais il existe des rapports de réactivité croisée.

Troubles du goût (dysgueusie)

Les perturbations gustatives étaient fréquentes (prévalence jusqu'à 12,5%) avec des doses élevées d'un inhibiteur de l'ECA. L'incidence réelle de la perturbation du goût est probablement faible (<0,5%) mais les données sont rares et difficiles à interpréter. Les troubles du goût avec les

inhibiteurs de l'ECA ont été décrits comme une suppression du goût ou une sensation métallique dans la bouche. La dysgueusie survient généralement au cours des premières semaines de traitement et peut disparaître dans la plupart des cas en un à trois mois.

Médicaments provoquant la libération de rénine

Les effets du périndopril peuvent être renforcés lorsqu'il est administré avec des médicaments antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine.

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

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hypotension, la syncope, l'hyperkaliémie et les modifications de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des individus sensibles, en particulier en cas d'association de médicaments affectant ce système. Le double blocage du RAAS par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandé (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si un traitement à double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il doit être limité aux cas définis individuellement avec une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

L'association du périndopril avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG <60 ml / min / 1,73 m²) (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les inhibiteurs de l'ECA et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en association chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Chirurgie et anesthésie

Le périndopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou pendant l'anesthésie avec des médicaments qui produisent une hypotension et provoquent une nouvelle réduction de la pression artérielle. Le traitement doit être interrompu un jour avant la chirurgie. L'hypotension périopératoire peut être corrigée par l'expansion du volume.

Valve aortique ou mitrale Sténose / cardiomyopathie hypertrophique

Il y a eu une certaine inquiétude pour des raisons théoriques selon lesquelles les patients présentant une sténose valvulaire mitrale et une obstruction à l'écoulement du ventricule gauche comme une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique pourraient être particulièrement à risque de diminution de la perfusion coronaire lorsqu'ils sont traités avec des vasodilatateurs, y compris des inhibiteurs de l'ECA. Les vasodilatateurs peuvent avoir tendance à baisser la pression diastolique, et donc la pression de perfusion coronaire, sans produire la réduction concomitante de la demande en oxygène du myocarde qui accompagne normalement la vasodilatation. La véritable importance clinique de cette préoccupation est incertaine.

Maladie coronarienne stable

Si un épisode d'angine de poitrine instable, quelle que soit sa gravité, se produit au cours du premier mois de traitement par périndopril, une évaluation attentive des avantages / risques de la poursuite du traitement doit être effectuée.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, le traitement avec Perindopril Arginine et Amlodipine Comprimés n'est pas recommandé.

Avec une dose unique de 5 mg, la demi-vie de l'amlopipine a été prolongée. Une aggravation des valeurs des tests de la fonction hépatique peut survenir.

L'amlopipine doit donc être administrée avec prudence chez ces patients et une surveillance attentive doit être effectuée. Une dose initiale d'amlopipine plus faible peut être nécessaire (voir rubrique 4.2 - Dose et mode d'administration).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Associé au composant périndopril

En raison de l'inhibition du RAAS, des changements dans la fonction rénale peuvent être anticipés chez les individus sensibles. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité RAAS, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA

peut être associé à une oligurie et / ou une augmentation progressive de l'azote sanguin, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et / ou à la mort.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, une hypotension après le début du traitement par des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une nouvelle altération de la fonction rénale. Une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été rapportée dans cette situation.

Les inhibiteurs de l'ECA doivent être évités chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale connue ou suspectée (voir rubrique 4.3 - Contre-indications).

Dans les études cliniques menées chez des patients souffrant d'hypertension avec sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'urée sanguine, de l'azote et de la créatinine sérique ont été observées chez 20% des patients. Une insuffisance rénale aiguë peut également survenir. Ces augmentations sont généralement réversibles à l'arrêt.

La fonction rénale peut également être réduite chez les patients présentant une sténose de l'artère alimentant un rein transplanté. On pense que la sténose de l'artère rénale réduit la pression dans l'artériole glomérulaire afférente, et la pression hydrostatique transglomérulaire est ensuite maintenue par la constriction induite par l'angiotensine II de l'artériole efférente. Lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est administré, l'artériole efférente se détend, la pression de filtration glomérulaire chute et une insuffisance rénale peut en résulter. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent conduire à l'occlusion thrombotique d'une artère rénale sténosée.

Certains patients souffrant d'hypertension et sans maladie rénovasculaire apparente préexistante ont développé des augmentations de l'urée sanguine, de l'azote et de la créatinine sérique, qui sont généralement mineures et transitoires, en particulier lorsque le périndopril a été associé à un diurétique. Cependant, des augmentations de l'urée sanguine, de l'azote et de la créatinine sérique sont plus susceptibles de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou chez ceux sous diurétiques. Une réduction de la dose de l'inhibiteur de l'ECA et / ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires.

La fonction rénale doit toujours être évaluée (voir rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration). En cas d'insuffisance rénale, la dose initiale de périndopril doit être ajustée en fonction de la

clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2 - Dose et mode d'administration). La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale de ces patients (voir rubrique 4.8 - Effets indésirables (effets indésirables)). Si une détérioration de la fonction rénale s'est produite après un traitement avec un inhibiteur de l'ECA, il est susceptible d'être précipité par un autre et chez ces patients, l'utilisation d'une autre classe de médicaments antihypertenseurs serait préférable. Les patients atteints de maladie unilatérale de l'artère rénale présentent un problème spécial car la détérioration de la fonction peut ne pas être apparente à partir de la mesure de l'urée sanguine et de la créatinine sérique.

Certains inhibiteurs de l'ECA ont été associés à la survenue d'une protéinurie (jusqu'à 0,7%) et / ou à une diminution de la fonction rénale chez les patients présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes: vieillesse, maladie rénale préexistante, utilisation combinée avec des diurétiques épargneurs de potassium ou des doses élevées d'autres diurétiques, une réserve cardiaque limitée ou un traitement avec un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Une anémie a été observée chez des patients ayant subi une transplantation rénale ou ayant subi une dialyse. La réduction des taux d'hémoglobine est plus apparente car les valeurs initiales étaient élevées. Cet effet ne semble pas dépendre de la dose, mais peut être lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette réduction de l'hémoglobine est légère, se produit en un à six mois, puis reste stable. Il est réversible à l'arrêt du traitement. Le traitement peut être poursuivi avec des tests hématologiques réguliers.

Le périndopril est dialysable avec une clairance de 70 ml / min.

Associé au composant amlodipine

L'amlopipine est largement métabolisée en métabolites inactifs, 10% étant excrétés sous forme inchangée dans les urines. Les changements dans les concentrations plasmatiques d'amlopipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlopipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopipine n'est pas dialysable.

Utilisation chez les personnes âgées

Associé au périndopril

Une insuffisance rénale est couramment observée chez les personnes âgées. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de médicaments contenant du périndopril à des patients âgés

souffrant d'hypertension. La dose quotidienne initiale chez les personnes âgées doit toujours être à faible dose ou avec un seul composant, et les patients doivent être étroitement surveillés pendant les premiers stades du traitement (voir rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration).

Dans une étude portant sur 91 patients âgés d'un âge moyen de 71,9 ans, une augmentation de 6% de la kaliémie s'est produite au cours du premier mois de traitement et est ensuite restée stable. Il n'y a eu aucun changement dans le groupe concernant l'urée sanguine, la créatinine ou la clairance de la créatinine.

Une attention particulière doit être apportée aux patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui présentent une insuffisance rénale et / ou hépatique.

Associé l'amlodipine

Chez les patients âgés (> 65 ans), la clairance de l'amlodipine est diminuée, ce qui entraîne une augmentation de l'ASC. Dans les essais cliniques, l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés a été environ 6% plus élevé que celui de la population plus jeune (<65 ans). Les effets indésirables comprennent un œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. L'amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés.

Usage pédiatrique

L'utilisation de comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine chez les enfants n'est pas recommandée car aucune donnée établissant l'innocuité ou l'efficacité chez les enfants n'est disponible.

Effets sur les tests de laboratoire

Signalé avec le Périndopril

- Niveaux de sodium réduits.
- Légère augmentation de l'urée et des taux plasmatiques de créatinine, réversible à l'arrêt du traitement - cette augmentation est plus fréquente en cas de sténose des artères rénales, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques, d'insuffisance rénale.
- Augmentation des niveaux de potassium, généralement transitoires.

- Une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique a été rarement rapportée.

Signalé avec l'Amlodipine

Le traitement par l'amlodipine n'a pas été associé à des changements cliniquement significatifs dans les tests de laboratoire de routine. Élévations des enzymes hépatiques: ALT, AST (principalement compatible avec la cholestase) ont été rapportés très rarement.

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

Utilisation combinée nécessitant des SOINS PARTICULIERS:

Baclofène

Le baclofène peut augmenter l'effet antihypertenseur des comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine. Surveillez la pression artérielle et la fonction rénale et ajustez la dose de comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine si nécessaire.

Utilisation combinée à prendre en considération:

Médicaments antihypertenseurs (tels que les bêta-bloquants) et vasodilatateurs

L'utilisation combinée de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et de l'amlodipine. L'utilisation combinée avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle et doit donc être envisagée avec prudence.

Corticostéroïdes, tétracosactide

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention d'eau et de sel due aux corticostéroïdes).

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

Effet antihypertenseur accru et risque accru d'hypotension orthostatique.

Amifostine

Peut potentialiser l'effet antihypertenseur de l'amlodipine.

Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques / anesthésiques

L'utilisation combinée de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA ou de l'amlopipine peut entraîner une nouvelle réduction de la pression artérielle (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Associé au composant périndopril

Les données des essais cliniques ont montré qu'un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostéron (RAAS) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs 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 diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le RAAS (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi):

Médicaments induisant une hyperkaliémie:

Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent augmenter la survenue d'hyperkaliémie: aliskiren, sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS, héparines, agents immunosupresseurs tels que la cyclosporine ou le tacrolimus, triméthoprime et association à dose fixe avec sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole). La combinaison de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie.

Utilisation combinée CONTRE-INDIQUÉE (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi):

Aliskiren

Les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG <60 ml / min / 1,73 m²) peuvent présenter un risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë).

Traitements extracorporels

Les traitements extracorporels conduisant au contact du sang avec des surfaces chargées négativement telles que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes à haut flux (par exemple les membranes en polyacrylonitrile telles que «AN69») et l'aphérèse des lipoprotéines de

faible densité avec le sulfate de dextran sont contre-indiqués en raison du risque accru de réactions sévères anaphylactoïdes

(voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si un tel traitement est nécessaire, il convient d'envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse (par exemple du cuprophane ou du polysulfone PSF) ou une classe différente d'agent antihypertenseur.

Sacubitril-valsartan

L'utilisation combinée de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine avec des associations à dose fixe de sacubitril / valsartan est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'ECA peut augmenter le risque d'œdème de Quincke. Les associations de doses fixes de sacubitril / valsartan ne doivent pas être démarrées avant 36 heures après la prise de la dernière dose de comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine. Les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine ne doivent pas être commencés avant 36 heures après la dernière dose de l'association à dose fixe sacubitril / valsartan (voir rubrique 4.3 - Contre-indications et rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Utilisation combinée NON RECOMMANDÉE (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi):

Aliskiren

Les patients autres que ceux atteints de diabète ou d'insuffisance rénale peuvent présenter un risque d'hyperkaliémie, d'aggravation de la fonction rénale et de morbidité cardiovasculaire, ainsi qu'une augmentation de la mortalité (voir rubrique 4.3 - Contre-indications).

Utilisation combinée avec un inhibiteur de l'ECA et un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine

Il est rapporté dans la littérature que, chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec lésions des organes terminaux, une utilisation combinée avec un inhibiteur de l'ECA et un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine est associée à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et d'aggravation la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul médicament RAAS. Le double blocage (par exemple en combinant un inhibiteur de l'ECA avec un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine)

doit être limité aux cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la fonction rénale, de la kaliémie et de la pression artérielle.

Co-trimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole)

Les patients sous traitement combiné par cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions)

Médicaments induisant l'hyperkaliémie

La classe d'inhibiteurs de l'ECA peut atténuer la perte de potassium causée par les diurétiques thiazidiques et augmenter la kaliémie lorsqu'elle est utilisée seule. Bien que le potassium sérique reste généralement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités avec un inhibiteur de l'ECA, l'utilisation combinée d'un inhibiteur de l'ECA avec un diurétique épargnant le potassium (par exemple la spironolactone, le triamtéthiazide ou l'amiloride), un immunosuppresseur (par exemple la cyclosporine), bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, AINS, héparine, suppléments de potassium ou potassium-contenant un substitut de sel peut augmenter le risque d'hyperkaliémie. L'association de périndopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si une utilisation combinée est indiquée, ils doivent être utilisés avec prudence et le potassium sérique du patient doit être surveillé fréquemment. Pour une utilisation combinée avec la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir «Diurétiques épargneurs de potassium (éplerenone, spironolactone)».

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration combinée de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation combinée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité au lithium et augmenter le risque déjà accru de toxicité au lithium avec les inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation de périndopril avec du lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est nécessaire, une surveillance attentive des taux sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Utilisation combinée nécessitant des SOINS PARTICULIERS: Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine ≥ 3 g / jour Médicaments ayant des propriétés

inhibitrices de la prostaglandine synthétase (par exemple indométacine) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire aspirine à dose anti-inflammatoire) (AINS non sélectifs ou inhibiteur de la COX-2), peuvent diminuer l'efficacité antihypertensive des inhibiteurs de l'ECA co-administrés. Cependant, les études cliniques n'ont démontré aucune interaction entre le périndopril ou l'indométhacine ou d'autres AINS. Le traitement par un AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. La combinaison doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale après le début du traitement concomitant, et périodiquement par la suite.

Agents antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants sulfamides)

Signalé avec captopril et enalapril. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA peut augmenter l'effet hypoglycémiant chez les diabétiques recevant un traitement à l'insuline ou à des hypoglycémiants sulfonylurées. L'apparition d'épisodes hypoglycémiques est très rare (amélioration de la tolérance au glucose avec pour conséquence une réduction des besoins en insuline) et semble plus probable au cours des premières semaines de traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Diurétiques qui n'épargnent pas le potassium

Les patients traités par des diurétiques, en particulier ceux qui sont appauvris en volume et / ou en sel, peuvent parfois présenter une réduction excessive de la pression artérielle après le début du traitement par un inhibiteur de l'ECA. La possibilité d'effets hypotenseurs peut être réduite en arrêtant le diurétique ou en augmentant le volume ou la consommation de sel avant de commencer le traitement avec des doses faibles et progressives de l'inhibiteur de l'ECA. S'il n'est pas possible d'arrêter le diurétique, la dose initiale de l'inhibiteur de l'ECA doit être réduite. Le patient doit être étroitement surveillé pendant plusieurs heures après la dose initiale de l'inhibiteur de l'ECA et jusqu'à ce que la pression artérielle se stabilise.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur a provoqué une déplétion en sel / volume, le diurétique doit être arrêté avant de commencer le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA. L'inhibiteur de l'ECA doit être commencé à une faible dose et progressivement augmenté avant le début d'un diurétique non épargnant le potassium.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive traitée par un diurétique, l'inhibiteur de l'ECA doit être initié à une dose très faible, éventuellement après avoir réduit la dose du diurétique non épargnant le potassium.

Dans tous les cas, la fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par un inhibiteur de l'ECA Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone)

Étant donné que l'association de périndopril et de médicaments épargneurs de potassium (par exemple l'éplérénone et la spironolactone), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium ne sont pas recommandés:

- Assurez-vous que les patients n'ont pas d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale avant de commencer le traitement avec cette association.
- Il existe un risque d'hyperkaliémie potentiellement mortelle avec cette association chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque NYHA classe II-IV avec une fraction d'éjection réduite, qui ont été précédemment traités avec des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques de l'anse. Ce risque est particulièrement élevé lorsque les recommandations d'utilisation de cette association n'ont pas été suivies.
- Une surveillance hebdomadaire des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée au cours du premier mois du traitement et, mensuellement par la suite.

Utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de médicaments anti-inflammatoires et de diurétiques thiazidiques L'utilisation combinée d'un médicament inhibiteur de l'ECA (inhibiteur de l'ECA ou inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine), d'un médicament anti-inflammatoire (AINS ou inhibiteur de la COX-2) et d'un diurétique thiazidique augmente le risque d'insuffisance rénale. Cela inclut l'utilisation dans les produits à combinaison fixe. La combinaison de médicaments de ces trois classes doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés ou ceux présentant une insuffisance rénale préexistante. L'utilisation combinée de ces médicaments doit être accompagnée d'une surveillance accrue de la créatinine sérique, en particulier au début.

Cible mammifère de l'inhibiteur de la rapamycine (mTOR) (par exemple temsirolimus, sirolimus, évérolimus)

Les patients sous traitement combiné avec un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de mTOR peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Utilisation combinée qui nécessite un certain soin:

Or

Des réactions nitritoïdes (les symptômes comprennent des bouffées vasomotrices, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients traités par de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) et des inhibiteurs de l'ECA, y compris le périndopril.

Médicaments antihypertenseurs et vasodilatateurs

L'utilisation combinée de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril. L'utilisation combinée avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la pression artérielle.

Gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Lorsqu'un inhibiteur de l'ECA et une gliptine sont utilisés en association, le risque d'œdème de Quincke augmente en raison de la diminution de l'activité de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV).

Aspirine, thrombolytiques, bêta-bloquants, nitrates

Le périndopril peut être associé à des thrombolytiques, de l'aspirine (lorsqu'il est utilisé comme thrombolytique), des bêta-bloquants et / ou des nitrates.

Tétracycline et autres médicaments qui interagissent avec le magnésium

L'administration simultanée de tétracycline avec un inhibiteur de l'ECA peut réduire considérablement l'absorption de la tétracycline, probablement en raison de la teneur en magnésium des comprimés inhibiteurs de l'ECA. Cette interaction doit être envisagée en cas de co-prescription

d'un inhibiteur de l'ECA et de la tétracycline ou d'autres médicaments qui interagissent avec le magnésium.

Médicaments affectant l'activité sympathique

Étant donné que le système nerveux sympathique joue un rôle important dans la régulation physiologique de la pression artérielle, il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration combinée d'un médicament à activité sympathique et de périndopril arginine et d'amlodipine en comprimés. Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.

Associé au composant amlodipine

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des nitrates à action prolongée, de la nitroglycérine sublinguale, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux.

Utilisation combinée NON RECOMMANDÉE:

Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, des fibrillations ventriculaires létales et un collapsus CV sont observés après l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. Par extrapolation, la combinaison de bloqueurs des canaux calciques tels que l'amlodipine et le dantrolène doit être évitée, en particulier chez les patients sensibles à l'hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Utilisation combinée nécessitant des SOINS PARTICULIERS:

Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, Hypericumperforatum (millepertuis), médicaments anticonvulsivants, c.-à-d. Carbamazépine, phénobarbitone, phénytoïne, primidone) La co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine en raison d'une augmentation du métabolisme hépatique d'amlodipine par ces inducteurs. Il faut faire preuve de prudence avec cette combinaison et surveiller la pression artérielle. La dose d'amlodipine doit être ajustée si nécessaire pendant et après la médication

concomitante, en particulier avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, hypericumperforatum).

Inhibiteurs du CYP3A4 (érythromycine chez les jeunes patients, clarithromycine, vérapamil ou diltiazem chez les patients âgés)

La co-administration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (y compris mais sans s'y limiter: les inhibiteurs de protéase comme le ritonavir, les antifongiques azolés comme le fluconazole et l'itraconazole, les macrolides comme l'érythromycine ou la clarithromycine, les bloqueurs des canaux calciques comme le vérapamil ou le diltiazem) peuvent augmenter considérablement la concentration plasmatique d'amiodipine et par conséquent ses effets néfastes. La traduction clinique de ces variations PK peut être plus prononcée chez les personnes âgées. Il faut être prudent lors de l'association de l'amiodipine avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et la dose d'amiodipine doit être ajustée si nécessaire. Une surveillance clinique et un ajustement de la dose peuvent donc être nécessaires. Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la

clarithromycine avec de l'amiodipine. Une observation étroite des patients est recommandée lorsque l'amiodipine est co-administrée avec la clarithromycine.

Utilisation combinée qui nécessite un certain soin:

L'utilisation combinée d'amiodipine avec d'autres médicaments ayant des propriétés antihypertensives peut réduire davantage la pression artérielle.

Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus en cas de co-administration avec l'amiodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amiodipine chez un patient traité par le tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et un ajustement de la dose de tacrolimus le cas échéant.

Inhibiteurs de la rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amiodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. Avec l'utilisation combinée d'inhibiteurs de mTOR, l'amiodipine peut augmenter l'exposition des inhibiteurs de mTOR.

Cyclosporine

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la cyclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations à l'exception des patients transplantés rénaux, où des augmentations variables des concentrations résiduelles de cyclosporine ont été observées. Il faudrait envisager de surveiller les taux de cyclosporine chez les patients qui ont subi une transplantation rénale et qui sont traités par l'amlodipine, et des réductions de dose de cyclosporine doivent être effectuées si nécessaire.

Simvastatine

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. Limitez la dose de simvastatine chez les patients sous amlodipine à 20 mg par jour.

Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métaproterol)

Risque d'hypotension, de faiblesse cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque cardiaque, qu'elle soit latente ou incontrôlée (ajout d'effet inotrope négatif). De plus, le bêta-bloquant peut minimiser le réflexe sympathique en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Médicaments antihypertenseurs (tels que les bêta-bloquants) et vasodilatateurs

L'utilisation combinée de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs du périndopril et de l'amlodipine. L'utilisation combinée avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle et doit donc être envisagée avec prudence.

Corticostéroïdes, tétracosactide

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétenzione d'eau et de sel due aux corticostéroïdes).

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

Effet antihypertenseur accru et risque accru d'hypotension orthostatique. Amifostine

Peut potentialiser l'effet antihypertenseur de l'amlopétidine.

Autre utilisation combinée:

Des études spécifiques menées avec d'autres médicaments n'ont montré aucune influence sur l'amlopétidine. Cimétidine

La co-administration d'amlopétidine avec la cimétidine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'amlopétidine.

Sildénafil

Une dose unique de 100 mg de sildénafil chez 16 patients souffrant d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'amlopétidine. Lorsque l'amlopétidine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque médicament a exercé indépendamment son propre effet d'abaissement de la pression artérielle.

Aluminium / Magnésium (antiacide)

La co-administration d'un antiacide aluminium / magnésium avec une dose unique d'amlopétidine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlopétidine.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est connu pour inhiber le système du cytochrome P450, affectant ainsi la pharmacocinétique des médicaments tels que les inhibiteurs calciques. Dans une étude portant sur 20 volontaires sains, la co-administration de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlopétidine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlopétidine. Des études spécifiques menées avec d'autres médicaments ont montré que l'amlopétidine n'a aucune influence sur les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments.

Atorvastatine

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlopétidine avec 80 mg d'atorvastatine n'a entraîné aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'atorvastatine.

Digoxine

La co-administration d'amlodipine avec la digoxine n'a pas modifié les taux sériques de digoxine ni la clairance rénale de la digoxine chez des volontaires normaux.

Warfarine

Chez des volontaires sains de sexe masculin, la co-administration d'amlodipine n'a pas modifié de manière significative l'effet de la warfarine sur le temps de réponse de la prothrombine. La co-administration d'amlodipine avec la warfarine n'a pas modifié le temps de réponse de la warfarine prothrombine.

De l'alcool

Des doses uniques et multiples de 10 mg d'amlodipine n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éthanol.

4.6 Utilisation pendant la fertilité, la grossesse et l'allaitement Effets sur la fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée avec les comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine. Associé au composant périndopril

Les effets du perindopril arginine sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Études chez le rat n'a montré aucune altération de la fertilité masculine ou féminine aux doses orales de périndopril erbumine jusqu'à 10 mg / kg / jour.

Associé au composant amlodipine

Dans les études animales, l'amlodipine n'a pas affecté la fertilité chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 18 mg / kg (base).

Utilisation pendant la grossesse

Étant donné que cette combinaison contient un inhibiteur de l'ECA, les comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine sont contre-indiqués pendant la grossesse (voir rubrique 4.3 - Contre-indications).

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée avec les comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine. Les comprimés de périndopril arginine et d'amlodipine ne doivent pas être administrés

pendant la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent être remplacées par des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

Associé à Périndopril

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3 - Contre-indications).

Comme pour tous les inhibiteurs de l'ECA, le Périndopril ne doit pas être pris pendant la grossesse. La grossesse doit être exclue avant de commencer le traitement par Périndopril et évitée pendant le traitement. À moins que la poursuite du traitement avec un inhibiteur de l'ECA ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent être remplacées par des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Si une patiente a l'intention de devenir enceinte, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA doit être interrompu et remplacé par une autre forme de traitement. Si une patiente tombe enceinte alors qu'elle prend des inhibiteurs de l'ECA, elle doit immédiatement informer son médecin pour discuter d'un changement de médicament et d'une prise en charge ultérieure.

Il a été démontré que le Périndopril ou ses métabolites traversent le placenta et se distribuent au fœtus chez les animaux gravides. Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur les inhibiteurs de l'ECA chez la femme enceinte, mais la foetotoxicité est bien documentée dans les modèles animaux. Cependant, les données montrent que les inhibiteurs de l'ECA traversent le placenta humain. L'expérience post-commercialisation de tous les inhibiteurs de l'ECA suggère que l'exposition in utero peut être associée à une hypotension et une diminution de la perfusion rénale chez le fœtus.

La classe d'inhibiteurs de l'ECA a également été associée à la mort fœtale in utero.

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue.

Une étude de cohorte historique sur plus de 29 000 nourrissons nés de mères sans diabète a montré un risque 2,7 fois plus élevé de malformations congénitales chez les nourrissons exposés à l'ECA.

Lorsque des inhibiteurs de l'ECA ont été utilisés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, des cas de toxicité fœtale et néonatale, d'hypotension, d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypoplasie du crâne, d'oligohydramnios et de décès ont été signalés.

Des oligohydramnios ont été signalés, résultant vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale fœtale; oligohydramnios a été associé à des contractures des membres fœtaux, des déformations craniofaciales, un développement pulmonaire hypoplasique et un retard de croissance intra-utérin. Une prématurité et un ductusarteriosus patent ont été rapportés, mais il n'est pas clair si ces événements étaient dus à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA ou à la maladie sous-jacente de la mère.

Les nourrissons exposés in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés en cas d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si une exposition aux inhibiteurs de l'ECA s'est produite à partir du deuxième trimestre de la grossesse, une vérification échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandée. Si de telles complications surviennent, un traitement médical approprié doit être instauré pour soutenir la tension artérielle et la perfusion rénale.

Associé au composant amlodipine

Les inhibiteurs calciques ont le potentiel de produire une hypoxie fœtale associée à une hypotension maternelle. Par conséquent, ils ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte, sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque pour le fœtus.

La sécurité de l'amlodipine pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'homme n'a pas été établie. L'amlodipine (10 mg / kg sous forme de sel de besilate, 7 mg / kg base), administrée par voie orale à des rats à la mise bas ou à proximité de la mise bas, a induit une prolongation du temps de gestation, une augmentation du nombre de mortinaissances et une diminution de la survie postnatale.

Utilisation en allaitement

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée avec les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine.

Associé au composant périndopril

Des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un bébé prématuré.

Des études animales ont montré que le périndopril et ses métabolites sont excrétés dans le lait pendant la lactation, mais il n'y a pas de données chez l'homme. Il est donc recommandé de ne pas administrer de périndopril aux femmes qui allaitent, car l'effet possible sur le nouveau-né est inconnu.

Associé au composant amlopipine

L'amlopipine est excrétée dans le lait maternel. L'effet de l'amlopipine sur les nourrissons est inconnu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par l'amlopipine.

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

Aucune étude sur les effets des comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'effet antihypertenseur dans certains cas peut être symptomatique. Le traitement par tout médicament abaissant la tension artérielle peut donc affecter l'aptitude à conduire, à traverser la route en toute sécurité ou à utiliser des machines, en particulier au début du traitement ou lors du passage à d'autres préparations, ou lors de la consommation concomitante d'alcool. L'amlopipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients souffrent de vertiges, de maux de tête, de fatigue, de lassitude ou de nausées, la capacité de réaction peut être altérée. La prudence est recommandée, en particulier au début du traitement par Perindopril Arginine et Amlodipine Tablets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril et l'amlopipine administrés séparément sont: œdème, somnolence, étourdissements, maux de tête (en particulier au début du traitement), dysgueusie, paresthésie, déficience visuelle (y compris diplopie), acouphènes, vertiges, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension (et effets liés à l'hypotension), dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, changement d'habitude intestinale, diarrhée, constipation, prurit, éruption cutanée, exanthème, gonflement des articulations (gonflement de la cheville), spasmes musculaires, fatigue, asthénie.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Trois études de bioéquivalence utilisant des doses équivalentes à Perindopril Arginine et Amlodipine Tablets 5/10, Perindopril Arginine and Amlodipine Tablets 10/10 et Perindopril Arginine and Amlodipine Tablets 10/5, et une étude d'interaction pharmacocinétique entre le périndopril arginine 10 mg et l'amlopipine 10 mg n'ont révélé aucune effets indésirables graves. Tous les effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques et / ou de l'utilisation après commercialisation avec un schéma thérapeutique amlopipine / périndopril; sous périndopril en monothérapie et sous amlopipine en monothérapie et classés selon la fréquence suivante: Très fréquent (> 10%); fréquent (> 1%, <10%); peu fréquent (> 0,1%, <1%); rare (> 0,01%, <0,1%), très rare (> 0,001%, <0,01%), inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2. Déclarés avec un schéma thérapeutique amlopipine / périndopril (voir rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques):

Classe de Système-organe MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine	Périndopril	Perindopril Arginine et Amlodipine comprimés
Troubles sanguins et du système lymphatique	Leucopénie/neutropénie	Très rare	Très rare	-
	Agranulocytose ou pancytopénie		Très rare	-
	Thrombopénie	Très rare	Très rare	-
	Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH.	-	Très rare	-
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare	-

Affections du système immunitaire	Réaction allergique Urticaire	Très rare	Peu fréquent	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare	-	-
	Prise de poids	Peu fréquent	-	-
	Perte de poids	Peu fréquent	-	-
	Hyperglycémie	-	Inconnu	-
Troubles psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-	-
	Changement d'humeur	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent	-
Troubles du système nerveux	Somnolence	Fréquent	-	-
	Etourdissements	Fréquent	Fréquent	-
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	-
	Tremblements	Peu fréquent	-	-
	Hypoesthésie, Paresthésie	Peu fréquent	-	-
		Peu fréquent	Fréquent	-
	Hypertonie	Très rare	-	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-	-
	Vertiges	-	Fréquent	-
Troubles de la vision	Confusion	-	Très rare	-
	Troubles oculaires	Peu fréquent	Fréquent	-
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent	-
Troubles cardiaques	Palpitations	Fréquent	-	-
	Syncope	Peu fréquent	-	-
	Douleur angine	Rare	-	-
	Angine de poitrine	-	Très rare	-
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque	Très rare	Très rare	-
	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare	-
Trouble vasculaire	Bouffées vasomotrices	Fréquent	-	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent	-
	Accident vasculaire cérébral probablement à une hypotension excessive chez les patients à haut risque	-	Très rare	-
Dyspnée	Vascularite	Très rare	Inconnu	-
	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Fréquent	-

Rhinite	Peu fréquent	Très rare	-
toux	Très rare	Fréquent	-
Bronchospasme	-	Peu fréquent	-

Classe de Système-organe MedDRA	Effets indésirables	Fréquence		
		Amlodipine	Périndopril	Perindopril Arginine et Amlodipine comprimés
Troubles sanguins et du système lymphatique	Leucopénie/neutropénie	Très rare	Très rare	-
	Agranulocytose ou pancytopénie		Très rare	-
	Thrombopénie	Très rare	Très rare	-
	Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH.	-	Très rare	-
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare	-
Affections du système immunitaire	Réaction allergique Urticaire	Très rare	Peu fréquent	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare	-	
	Prise de poids	Peu fréquent	-	-
	Perte de poids	Peu fréquent	-	-
	Hyperglycémie	-	Inconnu	-
Troubles psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-	-
	Changement d'humeur	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent	
Troubles du système nerveux	Somnolence	Fréquent	-	Fréquent
	Etourdissements	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	-
	Tremblements	Peu fréquent	-	-
	Hypoesthésie, Paresthésie	Peu fréquent	-	-
		Peu fréquent	Fréquent	
	Hypertonie	Très rare	-	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-	-
	Vertiges	-	Fréquent	-
	Confusion	-	Très rare	-
Troubles de la vision	Troubles oculaires	Peu fréquent	Fréquent	-
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertigo	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Tinnitite	Fréquent	Peu fréquent	-
Troubles cardiaques	Palpitations	Fréquent	-	-
	Syncope	Peu fréquent	-	-
	Douleur angine	Rare	-	
	Angine de poitrine	-	-	Rare

	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque	Très rare	Très rare	-
	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare	-
	Bardycardie	-	-	Peu frequent
	Insuffisance cardiaque	-	Rare	-
	Extrasystoles	-	Rare	-
Trouble vasculaire	Bouffées vasomotrices	Fréquent	Fréquent	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent	-
	Accident vasculaire cérébral probablement à une hypotension excessive chez les patients à haut risque	-	Très rare	-
	Vascularite	Très rare	Inconnu	-
Dyspnée	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Fréquent	-
	Rhinite	Peu fréquent	Très rare	-
	toux	Très rare	Fréquent	-
	Bronchospasme	-	Peu fréquent	-

Problèmes gastro-intestinaux	Pneumonie éosinophile-	-	Très rare	
	Hyperplasie gingivale	Très rare	-	
	Douleurs abdominales, nausées	Fréquent	Fréquent	
	Vomissement	Peu fréquent	Fréquent	
Problèmes de la bouche et du système digestif	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
	Habitudes intestinales modifiées	Peu fréquent	-	
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Dysgeusie	-	Fréquent	
	Perversion de goût	Peu fréquent	-	
	Diarrhée, constipation	-	Fréquent	
	Pancréatite	Très rare	Très rare	
	Gastrite	Très rare	-	
Problèmes hépatobiliaires	Hépatite, jaunisse cholestatique	Très rare	-	
	Hépatite cytolytique ou cholestatique	-	Très rare	
Problèmes de la peau et des tissus sous-cutanés	Œdème de Quincke	Très rare	-	
	Angio-oedème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx	-	Peu fréquent	
	Erythème multiforme	Très rare	Très rare	

	Alopécie	Peu fréquent	-	
	Purpura	Peu fréquent	-	
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-	
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-	
	Transpiration	-	Peu fréquent	
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent	
	Rash,	Peu fréquent	Fréquent	
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-	
Troubles musculaires et du tissu conjonctif et osseux du tissu conjonctif et osseux	Arthralgie, myalgie	Peu fréquent	-	
	Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent	
	Crampes musculaires	Peu fréquent	-	
Troubles du rein et des voies urinaires	Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire	Peu fréquent	-	
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent	
	Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare	
Troubles des organes de reproduction et du sein	impuissant	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Gynécomastie	Peu fréquent		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Edème, oedème périphérique	Fréquent	-	
	Fatigue	Fréquent	-	
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-	
	Asthenie	Peu fréquent	Fréquent	
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-	
	Malaise	Peu fréquent	-	
Investigation	Elévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques ALT, AST (principalement compatible avec la cholestase)	Très rare	-	
	Bilirubine du sérum et élévation des enzymes hépatiques	-	Rare	
	Bilirubine de sérum et élévation d'enzymes de foie	-	Inconnu	

Fréquence calculée à partir d'essais cliniques pour les effets indésirables détectés à partir d'un rapport spontané

[^] Ces événements sont survenus chez moins de 1% des patients dans les essais contrôlés versus placebo, mais l'incidence de ces effets indésirables était comprise entre 1% et 2% dans toutes les études à doses multiples.

Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA. Le SIADH peut être considéré comme une complication très rare mais possible associée au traitement par inhibiteur de l'ECA, y compris le périndopril.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement du médicament est importante.

Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament.

Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté.

4.9 Symptômes de surdosage, procédure d'urgence, antidotes

Il n'y a aucune information sur le surdosage avec Perindopril Arginine et Amlodipine Tablets chez l'homme.

Lié au composant périndopril

Des données limitées sont disponibles pour le surdosage chez l'homme. Les symptômes associés au surdosage des inhibiteurs de l'ECA peuvent inclure l'hypotension, le choc circulatoire, les troubles électrolytiques, l'insuffisance rénale, l'hyperventilation, la tachycardie, les palpitations, la bradycardie, les étourdissements, l'anxiété et la toux. Le traitement recommandé du surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc. S'il est disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et / ou catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Le périndopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les concentrations de créatinine doivent être surveillés en continu. La thérapie par stimulateur cardiaque est indiquée pour la bradycardie résistante au traitement.

Associé à l'amlodipine

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et éventuellement une tachycardie réflexe. Des dysrythmies peuvent survenir après un surdosage avec des antagonistes du calcium. L'hypotension et la bradycardie sont généralement observées dans les une à cinq heures suivant le surdosage. L'hypotension peut persister plus de 24 heures malgré le traitement. Des troubles du rythme cardiaque ont persisté jusqu'à sept jours. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant aller jusqu'à un choc avec issue fatale a été rapportée. En cas de surdosage massif, une surveillance cardiaque et respiratoire active doit être instaurée. Des mesures fréquentes de la pression artérielle sont essentielles. En cas d'hypotension, un soutien cardiovasculaire comprenant une élévation des extrémités et une administration judicieuse des liquides doit être instauré. Si l'hypotension ne répond pas à ces mesures conservatrices, l'administration de vasopresseurs (tels que la phényléphrine) doit être envisagée en faisant attention au volume circulant et au débit urinaire. Le calcium intraveineux peut aider à inverser les effets du blocage de l'entrée de calcium. Il a été démontré que l'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement ou jusqu'à deux heures après l'ingestion d'amlodipine 10 mg diminue significativement l'absorption de l'amlodipine. Chez les patients qui ne sont pas pleinement conscients ou dont le réflexe nauséux est altéré, il faut envisager d'administrer du charbon activé par sonde nasogastrique une fois les voies respiratoires protégées. Ipecac-emesis n'est pas recommandé car l'instabilité hémodynamique et la dépression du SNC peuvent se développer rapidement. Étant donné que l'amlodipine est fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

5.0 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques:

Groupe Pharmaco thérapeutique: Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'ECA

Code ATC: C09BB04

Mécanisme d'action

Pharmacologie du périndopril

Le périndopril (prodrogue) après hydrolyse en périndoprilate, inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) in vitro et in vivo. On pense que les inhibiteurs de l'ECA réduisent la pression artérielle en inhibant l'enzyme qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Une diminution de l'angiotensine plasmatique II entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une diminution de l'aldostérone. En plus de ses effets sur l'ECA circulante, le périndopril se lie et inhibe l'enzyme de conversion des tissus, principalement dans les reins et la paroi vasculaire. La contribution de ce mécanisme à l'effet antihypertenseur global du périndopril est inconnue. Des études animales ont démontré une inversion de l'hypertrophie vasculaire et une amélioration du rapport élastine / collagène dans la paroi vasculaire. Des études chez l'homme ont démontré une amélioration des propriétés visco-élastiques des gros vaisseaux et de la compliance. Des études chez l'animal et l'homme suggèrent que la suppression spécifique et compétitive du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est le principal mécanisme par lequel la pression artérielle est réduite. Cependant, une activité antihypertensive a également été observée chez les patients ayant une faible activité rénine. Le périndopril peut également inhiber la dégradation du puissant peptide vasodépresseur, la bradykinine, et cette action peut contribuer à son action antihypertensive. Le périndopril semble réduire la résistance périphérique et peut influencer la compliance artérielle.

Des études menées sur des modèles animaux d'hypertension ont montré que le périndopril est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. L'administration de périndopril à des patients souffrant d'hypertension essentielle entraîne une réduction de la pression artérielle couchée et debout sans aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque. L'arrêt brutal du périndopril n'a pas été associé à une remontée de la tension artérielle. Des études à dose unique ont démontré que l'inhibition maximale de l'activité ACE et la réduction maximale de la pression artérielle se produisent quatre à six heures après l'administration. La durée de ces effets est liée à la dose et, dans l'intervalle de doses recommandé, il a été démontré que les deux effets se maintiennent sur une période de 24 heures.

Dans les études hémodynamiques menées sur des modèles animaux d'hypertension, la réduction de la pression artérielle après l'administration de périndopril s'est accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique et d'une meilleure compliance de la paroi artérielle. Dans les études menées chez des patients souffrant d'hypertension essentielle, la réduction de la pression artérielle s'est accompagnée d'une dans la résistance périphérique sans changement, ou une petite augmentation du débit sanguin rénal et aucun changement dans le débit de filtration glomérulaire. Une augmentation de la compliance des grandes artères a également été observée. Lorsque le périndopril est administré avec

un diurétique de type thiazidique, l'activité antihypertensive du périnodpril peut être potentialisée chez certains patients, et cet effet est évident après quatre semaines de traitement. Le périndopril, comme d'autres inhibiteurs de l'ECA, peut compenser l'hypokaliémie induite par les thiazidiques.

Dans une étude de 48 patients dans laquelle le périndopril à faible dose équivalant au périndopril arginine

2,5 mg ont été comparés à des doses correspondantes faibles d'émalapril (2,5 mg) ou de captorpril (6,25 mg) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, des réponses de tension artérielle significativement différentes ont été notées. La pression artérielle a chuté de manière significative avec le captorpril et l'émalapril après la première dose. Cependant, bien que le périndopril ait inhibé l'ECA plasmatique de manière comparable à l'émalapril, les variations de la pression artérielle étaient insignifiantes et similaires au placebo pendant jusqu'à dix heures d'observation régulière. Les données concernant la possibilité d'une réponse hypotensive tardive ne sont pas disponibles pour le périndopril.

Pharmacologie de l'amiodipine

L'amiodipine est un inhibiteur de l'afflux d'ions calcium (bloqueur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et inhibe l'afflux transmembranaire d'ions calcium dans le muscle lisse cardiaque et vasculaire.

Les données expérimentales suggèrent que l'amiodipine se lie à la fois aux sites de liaison dihydropyridine et non dihydropyridine. Les processus contractiles du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent du mouvement des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques. L'amiodipine inhibe sélectivement l'afflux d'ions calcium à travers les membranes cellulaires, avec un effet plus important sur les cellules musculaires lisses vasculaires que sur les cellules musculaires cardiaques. Des effets inotropes négatifs peuvent être détectés *in vitro* mais de tels effets n'ont pas été observés chez des animaux intacts à des doses thérapeutiques. La concentration sérique de calcium n'est pas affectée par l'amiodipine. Dans la plage de pH physiologique, l'amiodipine est un composé ionisé ($pK_a = 8,6$), et son interaction cinétique avec le récepteur du canal calcique est caractérisée par un taux d'association et de dissociation progressif avec le site de liaison du récepteur, entraînant un début d'effet progressif.

L'amiodipine est un vasodilatateur artériel périphérique qui agit directement sur le muscle lisse vasculaire pour provoquer une réduction de la résistance vasculaire périphérique et une réduction de la

pression artérielle. Le mécanisme précis par lequel l'amiodipine soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amiodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes:

- L'amiodipine dilate les artéries périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur travaille. Comme la fréquence cardiaque reste stable, ce déchargement du cœur réduit la consommation d'énergie du myocarde et les besoins en oxygène.
- Il a été démontré que l'amiodipine bloque la constriction dans les principales artères coronaires et les artéries coronaires, induite par le calcium, le potassium, l'adrénaline, la sérotonine et l'analogique du thromboxane A2 à la fois dans les régions normales et ischémiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients souffrant d'hypertension, l'amiodipine produit une vasodilatation entraînant une réduction de la tension artérielle couchée et debout. Ces diminutions de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'un changement significatif de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines avec une administration chronique.

Avec une administration orale chronique une fois par jour, l'efficacité antihypertensive est maintenue pendant au moins 24 heures. Les concentrations plasmatiques sont en corrélation avec l'effet chez les patients jeunes et âgés.

L'amiodipine n'a montré aucun effet nocif sur les taux de lipides et convient aux patients souffrant d'asthme, de diabète et de goutte.

Comme pour les autres inhibiteurs calciques, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et pendant l'exercice (ou la stimulation) chez les patients ayant une fonction ventriculaire normale traités par l'amiodipine ont généralement démontré une légère augmentation de l'index cardiaque sans influence significative sur le dP / dt ou sur le ventricule gauche. mettre fin à la pression ou au volume diastolique. Dans les études hémodynamiques, l'amiodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle est administrée dans la plage de doses thérapeutiques à des animaux et à l'homme intacts, même lorsqu'elle est co-administrée avec des bêtabloquants à l'homme. Cependant, des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque normaux ou bien compensés avec des médicaments possédant des effets inotropes négatifs significatifs.

Chez les patients souffrant d'hypertension et de fonction rénale normale, les doses thérapeutiques d'amlopipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans changement de fraction de filtration ou de protéinurie.

Essais cliniques

Les essais cliniques utilisant les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine consistent en trois études de bioéquivalence et une étude d'interaction pharmacocinétique (voir rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques).

Aucun autre essai clinique n'a été mené avec les comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine, y compris des essais visant à évaluer ses effets à long terme sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire. Cependant, les effets des composants individuels des comprimés de périndopril arginine et d'amlopipine ont été évalués au cours des essais cliniques comme indiqué ci-dessous. L'utilisation combinée de périndopril et d'amlopipine a été étudiée chez des patients souffrant d'hypertension qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaires supplémentaires dans le cadre du bras anglo-scandinave sur les résultats cardiaques (ASCOT-BPLA).

Essais cliniques de périndopril

Maladie coronarienne stable

Les effets du périndopril ont été comparés à ceux du placebo chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. L'étude EUROPA (essai européen sur la réduction des événements cardiaques avec le périndopril dans la maladie coronarienne stable) était une étude clinique multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de quatre ans. 12 218 patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés: 6 110 patients sous périndopril à forte dose, équivalent à 10 mg de périndopril arginine et 6 108 patients sous placebo.

Le critère d'évaluation principal était le composite de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal et / ou de l'arrêt cardiaque avec réanimation réussie.

La population d'essai avait des signes de maladie coronarienne documentés par un infarctus du myocarde antérieur au moins trois mois avant le dépistage, une revascularisation coronaire au moins six mois avant le dépistage, des signes angiographiques de sténose (rétrécissement d'au moins 70% d'une ou plusieurs artères coronaires majeures), ou test de stress positif chez les hommes ayant des antécédents de poitrine

a été ajoutée au traitement conventionnel, y compris les médicaments utilisés pour la gestion de l'hyperlipidémie, de l'hypertension et du diabète sucré. Les patients randomisés au périndopril ont été initiés à des doses de périndopril équivalentes à 2,5 mg de périndopril arginine ou 5 mg de périndopril arginine pendant deux semaines, puis titrées jusqu'à une dose de périndopril équivalente à 10 mg de périndopril arginine au cours des deux semaines suivantes. Une dose de périndopril équivalente à 10 mg de périndopril arginine a ensuite été maintenue pendant toute la durée de l'étude. Si cette dose n'était pas bien tolérée, elle pourrait être réduite à une dose de périndopril équivalente à 5 mg de périndopril arginine une fois par jour.

La plupart des patients ont également reçu des inhibiteurs plaquettaires, des hypolipidémiants et des bêta-bloquants. À la fin de l'étude, les proportions de patients sous ces médicaments combinés étaient respectivement de 91%, 69% et 63%.

La réduction du critère principal composite était principalement due à une réduction du nombre d'infarctus du myocarde non mortels. Il n'y a pas eu de réduction significative du taux de mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité totale chez les patients sous périndopril par rapport à ceux sous placebo. Après un suivi moyen de 4,2 ans, un traitement avec une dose de périndopril équivalente à périndopril arginine 10 mg une réduction significative du risque relatif de 20% (IC 95%: 9-29) dans le critère principal combiné: 488 patients (8,0%) ont rapporté des événements dans le groupe périndopril par rapport à 603 patients (9,9%) dans le groupe placebo ($p = 0,0003$). Les améliorations du critère principal composite ont atteint une signification statistique après trois ans de traitement continu sur le périndopril.

Essais cliniques de l'amiodipine

Effets électrophysiologiques

L'amiodipine ne modifie pas la fonction nodale sino-auriculaire ni la conduction auriculo-ventriculaire chez les animaux ou l'homme intacts. Chez les patients souffrant d'angor stable chronique,

l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlopodipine et de 10 mg supplémentaires d'amlopodipine après un intervalle de 30 minutes a produit une vasodilatation périphérique et une réduction de la postcharge, mais n'a pas modifié de manière significative la conduction A-H et H-V et le temps de récupération du nœud sinusal après la stimulation. Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients recevant de l'amlopodipine et des bêta-bloquants en association. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlopodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients souffrant d'hypertension ou d'angor, aucun événement indésirable sur les paramètres électrocardiographiques n'a été observé. Dans les essais cliniques avec des patients souffrant d'angor seul, le traitement par l'amlopodipine n'a pas modifié les intervalles électrocardiographiques ni produit des degrés plus élevés de bloc AV.

Effets sur l'hypertension

Chez les patients souffrant d'hypertension, l'administration une fois par jour permet une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée et debout tout au long de l'intervalle de 24 heures après la dose. En raison de la lenteur de l'action, l'hypotension aiguë n'est pas une caractéristique de l'administration d'amlopodipine. L'effet de la pression artérielle est maintenu pendant l'intervalle de 24 heures avec peu de différence dans les effets de pointe et de creux. La tolérance n'a pas été démontrée chez les patients étudiés jusqu'à un an. Les effets sur la pression diastolique étaient

similaires chez les patients jeunes et âgés. L'effet sur la pression systolique était plus important chez les patients plus âgés, peut-être en raison d'une pression systolique de base plus élevée.

Effets dans l'angine de poitrine chronique stable

Chez les patients souffrant d'angine de poitrine, une fois l'administration quotidienne d'amlopodipine augmente le temps d'exercice total jusqu'au début de l'angine de poitrine et le temps de travail total à 1 mm de dépression du segment ST et diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de nitroglycérine. L'efficacité soutenue de l'amlopodipine chez les patients souffrant d'angine de poitrine a été démontrée au cours d'une administration à long terme. Chez les patients souffrant d'angine de poitrine, il n'y a pas eu de réduction cliniquement significative de la pression artérielle (4/1 mmHg) ni de variation de la fréquence cardiaque (+0,3 bpm).

Études chez les patients atteints de congestion

5.2 Propriétés Pharmacocinétiques:

Pharmacocinétique de Périndopril

Absorption

Après administration orale, le périndopril est rapidement absorbé avec une biodisponibilité de 24%. L'élimination est rapide, se produisant principalement par l'urine. La demi-vie plasmatique est d'environ une heure. La biodisponibilité du métabolite actif périndoprilate est d'environ 27%.

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales de périndoprilate se produisent trois à quatre heures après l'administration orale de périndopril. Lorsque le périndopril est administré de façon chronique, la concentration de périndoprilate à l'état d'équilibre est atteinte dans les quatre jours et le périndoprilate ne s'accumule pas.

Métabolisme

Outre le périndoprilate, l'administration de périndopril conduit à la formation de cinq autres métabolites, tous inactifs et existant en très faibles quantités. L'un d'eux est le glucurononoconjugué de périndoprilate, qui est formé par un effet de premier passage hépatique. Cet effet ne semble pas avoir d'influence sur la cinétique du périndoprilate. L'apport alimentaire peut réduire la biotransformation hépatique en périndoprilate.

Excrétion

La liaison du périndoprilate aux protéines est de 20%, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le périndoprilate se lie à l'ECA plasmatique et tissulaire et le périndoprilate libre est éliminé par l'urine. La demi-vie terminale de la fraction non liée est d'environ 17 heures. L'élimination du périndoprilate est réduite chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance cardiaque et rénale.

Pharmacodynamie de l'hydrochlorothiazide

L'excrétion de l'électrolyte et de l'eau commence environ 2 heures après l'administration, atteint son maximum après 3 à 6 heures et dure de 6 à 12 heures.

L'apparition de l'effet antihypertenseur nécessite plusieurs jours et une administration de 2 à 4 semaines est nécessaire pour un effet thérapeutique optimal.

Pharmacocinétique de l'amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des pics sanguins entre six et douze heures après l'administration. Cela peut refléter une absorption initiale importante par le foie, suivie d'une phase de redistribution. Cet intervalle est plus court (deux à huit heures) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 90%.

Distribution

Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5% de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10% du composé d'origine et 60% des métabolites étant excrétés dans l'urine.

Excrétion

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la présence d'aliments. Le volume de distribution est d'environ 20 L / kg. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures et correspond à l'administration une fois par jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après sept à huit jours d'administration consécutive. Chez les patients âgés souffrant d'hypertension (âge moyen 69 ans), la clairance de l'amlodipine plasmatique a diminué par rapport aux jeunes volontaires (âge moyen 36 ans), ce qui a entraîné une augmentation de la zone sous la courbe (ASC) d'environ 60%.

5.3 Donnée de Sécurité Préclinique:

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité du périndopril en association avec l'amlodipine n'a été menée.

Associé au composant périndopril

Les résultats d'un large éventail de tests de mutation génique et de dommages chromosomiques avec le périndopril ne suggèrent aucun potentiel génotoxique aux doses cliniques.

Le périndopril n'a montré aucun signe de potentiel de génotoxicité dans les tests de mutation génique (test de mutation inverse d'Ames, test de lymphome thymidine kinase de souris), de dommages chromosomiques (test du micronoyau de souris, cellules de moelle osseuse de hamster chinois *in vivo*, lymphocytes humains *in vitro*) et d'autres effets génotoxiques (essai de conversion génique chez *Saccharomyces cerevisiae*, synthèse non programmée d'ADN dans des cellules hépatiques de rat).

Associé au composant amlodipine

Dans les études animales, l'amlodipine n'a eu aucun effet tératogène chez le rat (18 mg / kg) ou le lapin (10 mg / kg).

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité du périndopril en association avec l'amlodipine n'a été menée.

Associé au composant périndopril

Aucune preuve d'activité cancérigène n'a été observée chez la souris et le rat lorsque le périndopril erbumine a été administré via de l'eau potable à des niveaux allant jusqu'à 7,5 mg / kg / jour pendant deux ans.

Au moins un inhibiteur de l'ECA a provoqué une augmentation de l'incidence des cellules tubulaires rénales oxyphiles et des oncocytomes chez le rat. Le potentiel de la classe des inhibiteurs de l'ECA à provoquer cet effet chez l'homme est inconnu. De plus, la progression des cellules oxyphiles en oncocytomes est rare chez l'homme et lorsque cela se produit, elle est considérée comme bénigne.

Associé au composant amlodipine

Le potentiel cancérogène de l'amlodipine n'a pas été entièrement élucidé. L'amlodipine n'a induit aucune tumeur lorsqu'elle a été testée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2,5 mg / kg. Cette dose a donné lieu à des taux plasmatiques similaires à ceux atteints cliniquement.

6.0 PARTICULARITES PHARMACEUTIQUE:

6.1 Liste des Excipients:

Cellulose Microcristalline (pH-102) USP/NF, Amidon Pregelatinisé USP/NF, Croscarmellose Sodium USP/NF, Dioxyde de silice colloïdal USP/NF, Stearate de Magnesium USP/NF,

6.2 Incompatibilités :

Not Applicable.

6.3 Durée de Conservation:

36 mois.

6.4 Conditions de conservation:

Conserver en dessous de 30°C.

Garder la boîte bien fermée. Hors de la portée des enfants. À l'abri de l'humidité

6.5 Emballage:

Primaire: 1 X 10⁶s comprimés en Blister PVC-Alu. Secondaire: 3 x 10⁶s Blister dans la boîte avec notice.

6.6 Conditions Spéciales de manipulation:

Aucune.

7.0 TITULAIRE D'AMM:

INFINIVA LIFE SCIENCE PVT LTD
BANGALORE, INDIA

8.0 NUMERO D'AMM:

00-2626

9.0 DATE DE PREMIER ENREGISTREMENT:

08/02/2024

10.0 DATE DE TEXTE: NA

