

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. Dénomination du médicament

VIACORAM 7 mg/5 mg, comprimé.

### 2. Compositions qualitative et quantitative en substances actives et en excipients

#### Substances actives :

Périndopril.....	4,756 mg
Sous forme de périndopril arginine.....	7 mg
Amlodipine.....	5 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	6,935 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire : 63,23 de lactose monohydraté.

### 3. Forme pharmaceutique et présentation

Comprimé blanc, rond, de 6 mm de diamètre, gravé  sur une face.

Boîte de 30 comprimés.

### 4. Données cliniques

#### 4.1. Indications thérapeutiques

VIACORAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

VIACORAM est destiné à un traitement de première intention chez les patients atteints d'hypertension artérielle. La posologie initiale recommandée de VIACORAM est de 3,5 mg/2,5 mg une fois par jour.

Après au moins quatre semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7 mg/5 mg par jour chez les patients dont la pression artérielle est mal contrôlée par VIACORAM 3,5 mg/2,5 mg.

##### Populations particulières

*Patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)*

VIACORAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30mL/min < Clcr < 60 mL/min), la posologie initiale recommandée de VIACORAM est de 3,5 mg/2,5 mg un jour sur deux. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de façon adéquate, VIACORAM à la posologie de 3,5 mg/2,5 mg peut être pris une fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée chez les patients insuffisamment contrôlés. Le suivi médical de routine comprend une surveillance de la créatinine et du potassium (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Une attention particulière doit être portée aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère lors de la prescription de VIACORAM.

Sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2)

L'efficacité et la sécurité de VIACORAM ont été démontrées chez les sujets âgés. L'initiation du traitement doit être effectuée avec prudence selon la fonction rénale.

Après l'initiation du traitement, un contrôle de la fonction rénale doit être effectué avant d'augmenter la posologie, particulièrement chez les patients de 75 ans ou plus. Le suivi médical de routine doit comprendre une surveillance de la créatinine et du potassium.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VIACORAM chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet.

**Mode d'administration**

Voie orale

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

**4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion), aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4),
- Antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IEC,
- Angioedème héréditaire ou idiopathique,
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- Hypotension sévère,
- Etat de choc, y compris choc cardiogénique,
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (ex : sténose aortique de degré élevé),
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde,
- L'association de VIACORAM 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 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5),
- Sténose bilatérale significative de l'artère rénale ou sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique (voir rubrique 4.4),
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan, le traitement contenant du péridopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi****Mises en garde spéciales**Hypersensibilité/Angioedème

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

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

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

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

Un angioedème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, sans angioedème facial préalable et avec des taux de C-1 estérase normaux. Le diagnostic a été fait sur un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC.

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

L'association de périmdopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de périmdopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par périmdopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de l'EPN (par exemple racécadotril), les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et les gliptines (par exemple linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) chez un patient prenant déjà un IEC. Par conséquent, une évaluation prudente du rapport bénéfice / risque est nécessaire avant d'initier un traitement avec des inhibiteurs de l'EPN (par exemple racécadotril) chez des patients recevant du périmdopril.

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

Des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital ont été rarement rapportées pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran chez des patients recevant des IEC. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

#### Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

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

#### Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, et traités concomitamment par un IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente chez ces patients.

### 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.

VIACORAM doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération préexistante 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 de VIACORAM chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

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

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

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

### Hyperaldostéronisme primaire

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

### Grossesse

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

### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

VIACORAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30 mL/min < Clcr < 60 mL/min), la posologie initiale recommandée est de 3.5 mg/2.5 mg un jour sur deux (voir rubrique 4.2). Le suivi médical de routine chez ces patients doit inclure la surveillance des taux de potassium et de créatinine (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Un risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale peut survenir en cas d'hypertension rénovasculaire.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, en particulier en cas d'association du périmopril à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie rénovasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante.

L'amlodipine peut être prise à posologie usuelle chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Les changements de concentration plasmatique d'amlodipine ne sont pas à corrélérer avec le niveau d'atteinte rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

#### Transplantation rénale

Il n'y a pas de données quant à l'utilisation de VIACORAM chez les patients ayant subi récemment une greffe rénale. Par conséquent, le traitement par VIACORAM n'est pas recommandé chez ces patients.

#### Hypertension rénovasculaire

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

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

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

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### Utilisation chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, l'initiation et l'augmentation de la posologie doivent être effectuées avec précaution, selon la fonction rénale.

La fonction rénale doit être contrôlée avant augmentation de la posologie. Le suivi médical de routine devra inclure la surveillance du potassium et de la créatinine (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### **Précautions d'emploi**

#### Crise hypertensive

La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine dans la crise hypertensive n'ont pas été établies.

#### Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients présentant une insuffisance cardiaque doivent être traités avec précaution.

VIACORAM doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, l'amlodipine pouvant augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et la mortalité.

#### Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle.

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

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique 9 mg/ml (0,9 %). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème après normalisation de la pression artérielle obtenue par l'augmentation de la volémie.

#### Sténose de la valve mitrale et aortique / cardiomyopathie hypertrophique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche par sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

#### Particularités ethniques

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

Les IEC, peuvent être moins efficaces sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, compte-tenu de la plus grande prévalence de taux faibles de rénine dans ce type de population.

#### Toux

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

#### Chirurgie / anesthésie

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

#### Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le périmopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride, seul ou en association), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine, autres IEC, antagonistes de l'angiotensine II, acide acétylsalicylique  $\geq 3$  g/jour, inhibiteurs de la COX-2 et anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs, agents immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, la triméthoprime et cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole).

L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de VIACORAM et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (*voir rubrique 4.5*).

#### Patients diabétiques

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

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

L'association de VIACORAM avec des diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium n'est pas recommandée (*voir rubrique 4.5*).

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

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

#### **Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème**

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (*voir rubriques 4.3 et 4.4*).

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

#### **Médicaments induisant une hyperkaliémie**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques peuvent augmenter la survenue d'hyperkaliémie : aliskiren, sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens), héparines, agents immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, triméthoprime et cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole). L'association de VIACORAM avec ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie (*voir en rubrique 4.4*). Par conséquent, l'association de VIACORAM avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

### **Associations contre-indiquées**

(voir rubrique 4.3)

- **Aliskiren**

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

- **Traitements par circulation extra-corporelle**

Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérese des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque de réactions anaphylactoïdes (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

- **Sacubitril/valsartan**

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

### **Associations déconseillées**

(voir rubrique 4.4)

- **Estramustine**

Risque d'augmentation des effets indésirables tels qu'œdèmes angioneurotiques (angioedème).

- **Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple triamterene, amiloride), sels de potassium**

Hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale (addition d'effets hyperkaliémiques). Les IEC ne doivent pas être associés avec des substances hyperkaliémiques, sauf en cas d'hypokaliémie.

L'association de VIACORAM avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Néanmoins, si une association est préconisée, ils doivent être pris avec précaution et un contrôle fréquent du potassium sérique doit être effectué.

Pour une utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-après.

- **Lithium**

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de VIACORAM avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est préconisée (voir rubrique 4.4).

- **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux ont été observés en association à une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV.

Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de VIACORAM, contenant de l'amlodipine (un inhibiteur calcique), chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

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

- **Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux)**

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) peut augmenter l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble survenir durant les premières semaines de traitement par cette association chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

- **Baclofène**

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

- **Diurétiques hypokaliémiants**

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

Dans l'hypertension artérielle, quand un traitement par diurétique a précédemment pu causer une déplétion hydrosodée, le diurétique doit être arrêté progressivement avant le début de traitement par VIACORAM, dans ce cas un diurétique non-épargneur de potassium peut être réintroduit par la suite.

La fonction rénale (niveaux de créatinine) doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement par VIACORAM.

- **Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone et spironolactone)**

Avec des posologies d'éplérénone ou de spironolactone comprises entre 12,5 mg et 50 mg par jour et avec de faibles posologies d'IEC :

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II-IV (NYHA) avec une fraction d'éjection < 40 % et préalablement traitée par IEC et diurétiques de l'anse, risques d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, en particulier en cas de non observance des recommandations de prescription sur cette association.

L'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale doit être vérifiée avant d'initier le traitement par l'association fixe. Une surveillance étroite de la kaliémie et de la créatinine est recommandée, une fois par semaine durant le premier mois de traitement et une fois par mois par la suite.

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

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

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

- **Ciclosporine**

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

- **Héparine**

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine.

Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

- **Racécadotril**

Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angioedèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (un médicament utilisé contre les diarrhées aiguës) (voir rubrique 4.4).

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

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

- **Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)**

Risque accru d'angioedème, dû à une diminution de l'activité de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients co-traités par un IEC.

- **Inducteurs du CYP3A4**

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

- **Inhibiteurs du CYP3A4**

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

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

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

- **Antihypertenseurs (tels que bêtabloquants) et vasodilatateurs**

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs de VIACORAM. L'utilisation concomitante de trinitrine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considérée avec prudence.

- **Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques**

L'utilisation concomitante de certains produits anesthésiants, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques à celle de VIACORAM peut induire une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

- **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs de VIACORAM.

- **Corticostéroïdes, tétracosactide**

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

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

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

- **Amifostine**

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

- **Sels d'or**

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

- **Pamplemousse**

L'administration de VIACORAM avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée. La biodisponibilité de l'amlodipine pouvant être augmentée chez certains patients et induire une augmentation de l'effet antihypertenseur.

- **Tacrolimus**

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

- **Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)**

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

- **Ciclosporine**

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

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des deux substances présentes dans l'association sur la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de VIACORAM est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. VIACORAM est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

VIACORAM est déconseillé pendant l'allaitement, c'est pourquoi une solution doit être envisagée, soit interrompre l'allaitement, soit interrompre VIACORAM en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

#### **Grossesse**

##### ***Liées au péridopril***

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### ***Liées à l'amlodipine***

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie.

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

### **Allaitement**

#### ***Lié au périndopril***

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

#### ***Lié à l'amlodipine***

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu.

La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par l'amlodipine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par l'amlodipine pour la mère.

### **Fertilité**

#### ***Lié au périndopril***

Aucun effet sur les capacités de reproduction ou sur la fécondité n'a été établi.

#### ***Lié à l'amlodipine***

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

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

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

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

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

Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement par VIACORAM.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de VIACORAM a été établi par une étude contrôlée de 6 mois incluant 1771 patients, dont 887 ont reçu VIACORAM par une étude contrôlée de 6 semaines incluant 837 patients dont 279 ont reçu VIACORAM et par une étude de 8 semaines contrôlée versus placebo incluant 1581 patients dont 249 ont reçu VIACORAM.

Au cours de ces études cliniques, aucun nouvel effet indésirable important n'a été observé avec l'association fixe, comparé aux effets indésirables déjà connus des monocomposants pris séparément.

Les effets indésirables suivants ont été les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques : vertige, toux et œdème.

Les effets indésirables déjà rapportés durant les essais cliniques ou les études post-marketing avec un des monocomposants pris séparément de VIACORAM (périndopril et amlodipine) ont été listés dans le tableau suivant, étant donné leur potentiel d'apparition avec l'association fixe.

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec VIACORAM, le périndopril ou l'amlodipine pris séparément et sont classés selon la classification Med DRA par système-organe et en fonction de leur fréquence :

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

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence		
		VIACORAM (périndopril/ amlodipine )	amlodipine	périndopril
<b>Infections et infestations</b>	Rhinite	-	Peu fréquent	Très rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	-	-	Peu fréquent*
	Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopénie (voir rubrique 4.4)	-	-	Très rare
	Thrombopénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	Très rare
	Anémie hémolytique par déficit enzymatique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4)	-	-	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	-	Très rare	Peu fréquent

<b>Troubles endocriniens</b>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	-	-	Rare
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperkaliémie (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	-	Peu fréquent*
	Hyperglycémie	Peu fréquent	Très rare	-
	Hyponatrémie	-	-	Peu fréquent*
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5)	-	-	Peu fréquent*
<b>Affections psychiatriques</b>	Humeur modifiée (y compris anxiété)	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Insomnie	-	Peu fréquent	-
	Dépression	-	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Troubles du sommeil	-	-	Peu fréquent
	Etat confusionnel	-	Rare	Très rare
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensation vertigineuse (en particulier au début du traitement)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalées (en particulier au début du traitement)	-	Fréquent	Fréquent
	Somnolence (en particulier au début du traitement)	-	Fréquent	Peu fréquent
	Dysgueusie	-	Peu fréquent	Fréquent
	Paresthésie	-	Peu fréquent	Fréquent
	Syncope	-	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Hypoesthésie	-	Peu fréquent	-
	Tremblement	-	Peu fréquent	-
	Hypertonie	-	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	-	Très rare	-
	Accident vasculaire cérébral probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	-	Très rare
	Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal)	-	Fréquence indéterminée	-
<b>Affections oculaires</b>	Perturbations visuelles	-	Fréquent	Fréquent
	Diplopie	-	Fréquent	-
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphène	-	Peu fréquent	Fréquent
	Vertiges	-	-	Fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	-	Fréquent	Peu fréquent*
	Tachycardie	-	-	Peu fréquent*
	Angor	-	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	Très rare
	Arythmie (incluant bradycardie,	-	Peu fréquent	Très rare

	tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)			
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffée congestive	-	Fréquent	Rare*
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	-	Peu fréquent	Fréquent
	Vascularite	-	Très rare	Peu fréquent*
	Syndrome de Raynaud	-	-	Indéterminé
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspnée	-	Fréquent	Fréquent
	Bronchospasme	-	-	Peu fréquent
	Pneumopathie éosinophilique	-	-	Très rare
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	-	Fréquent	Fréquent
	Nausées	-	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	-	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	-	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	-	Fréquent	Fréquent
	Constipation	-	Fréquent	Fréquent
	Modification du transit intestinal	-	Fréquent	-
	Bouche sèche	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperplasie gingivale	-	Très rare	-
	Pancréatite	-	Très rare	Très rare
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Gastrite	-	Très rare	-
	Hépatite, ictère	-	Très rare	-
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	-	-	Très rare
	Rash, exanthème	-	Peu fréquent	Fréquent
	Prurit	-	Peu fréquent	Fréquent
	Hyperhidrose	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Alopécie	-	Peu fréquent	-
	Purpura	-	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	-	Peu fréquent	-
	Pemphigoïde	-	-	Peu fréquent*
	Angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	Peu fréquent
	Urticaire	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réactions de photosensibilité	-	Très rare	Peu fréquent*
	Erythème polymorphe	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Œdème de Quincke	-	Très rare	-
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	-
Dermatite exfoliatrice	-	Très rare	-	

	Nécrolyse épidermique toxique	-	Fréquence indéterminée	-
	Aggravation du psoriasis	-	-	Rare
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Dorsalgie	-	Peu fréquent	-
	Gonflement des articulations (gonflement des chevilles)	-	Fréquent	-
	Contractures musculaires	-	Fréquent	Fréquent
	Arthralgie, myalgie	-	Peu fréquent	Peu fréquent*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Trouble mictionnel, nycturie, pollakiurie	-	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale	-	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	-	Rare
	Anurie/oligurie	-	-	Rare*
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysérection	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	-	Peu fréquent	-
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Œdèmes périphériques	Fréquent	-	Peu fréquent*
	Œdèmes	-	Très fréquent	-
	Fatigue	Peu fréquent	Fréquent	-
	Asthénie	-	Fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique	-	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Malaise	-	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Douleurs	-	Peu fréquent	-
	Fièvre	-	-	Peu fréquent*
<b>Investigations</b>	Augmentation du poids, diminution du poids	-	Peu fréquent	-
	Urée sanguine augmentée	-	-	Peu fréquent*
	Créatinine sanguine augmentée	-	-	Peu fréquent*
	Bilirubine sanguine augmentée	-	-	Rare
	Enzyme hépatique augmentée	-	Très rare	Rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	-	Très rare
<b>Blessure, intoxication et complications</b>	Chute	-	-	Peu fréquent*

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

**Informations supplémentaires liées à l'association périndopril/amlodipine :**

Une étude de 8 semaines contrôlée, randomisée, en double-aveugle versus placebo a démontré que l'œdème périphérique, effet indésirable connu lié à l'amlodipine, a été observé avec une incidence plus faible chez les patients ayant reçu l'association périndopril/amlodipine à la posologie de 3.5 mg/2.5 mg, que chez les patients ayant reçu 5 mg d'amlodipine seule (respectivement 1.6% et 4.9%).

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

**4.9. Surdosage**

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de VIACORAM chez l'homme. Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

**Symptômes**

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

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

**Traitement**

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

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

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

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

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

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

## 5. Propriétés pharmacologiques

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB04.**

#### Mécanisme d'action

VIACORAM associe deux antihypertenseurs ayant des mécanismes d'action complémentaires dans le contrôle de l'hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques et le péridopril à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'association de ces deux antihypertenseurs a un effet antihypertenseur additif.

#### Effets pharmacodynamiques

##### Péridopril

Le péridopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et provoque la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulant (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines).

Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

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

##### Amlodipine

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

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

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

- L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue ainsi, la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable.
- Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

## **Efficacité et sécurité clinique**

### Périndopril/ Amlodipine

Dans une étude multicentrique d'une durée de 8 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupe parallèle et en plan factoriel, réalisée chez 1581 patients présentant une hypertension légère à modérée, une diminution cliniquement et statistiquement significative ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons) de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique (PAS/PAD) de 22,0/13,6 mmHg a été observée avec l'association périndopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg en comparaison au placebo (14,2/9,3mmHg), au périndopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) et à l'amlodipine 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg).

Dans une étude contrôlée d'une durée de 6 mois multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus produit de référence, 1774 patients présentant une hypertension légère à modérée ont reçu soit périndopril 3,5mg/ amlodipine 2,5mg, qui pouvait être augmenté à 7mg/5mg puis 14mg/10mg, et enfin 14mg/10 mg associé à l'indapamide 1,5mg, soit une stratégie thérapeutique associant valsartan/amlodipine (valsartan 80mg, augmenté à 160mg, puis valsartan/amlodipine 160mg/5mg augmenté à 160mg/10mg).

A 3 mois, une diminution moyenne de la PAS /PAD cliniquement et statistiquement plus importante ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons) a été observée dans le groupe recevant la stratégie thérapeutique VIACORAM (25,9/16,9mmHg) en comparaison à la stratégie associant valsartan/amlodipine (23,6/15,5mmHg).

Le pourcentage de patients contrôlés étaient de 56,4% des patients dans le groupe traité par la stratégie thérapeutique VIACORAM *versus* 49,0% dans le groupe valsartan/amlodipine ( $p = 0,002$ ) et le pourcentage de patients répondeurs était respectivement de 87,4% *versus* 81,6% ( $p < 0,001$ ).

La supériorité de la stratégie thérapeutique VIACORAM comparativement à la stratégie associant valsartan-amlodipine sur la diminution de la pression artérielle et le taux de patients répondeurs a été observée dès le premier mois de traitement et maintenue à chaque visite jusqu'à 6 mois.

Ces résultats sont confirmés par la mesure ambulatoire de la pression sur 24 heures réalisée dans un sous-groupe de 1029 patients. A 3 mois et 6 mois, la diminution de la PAS/PAD moyenne sur 24 heures était plus importante ( $p \leq 0,001$ ) chez les patients recevant la stratégie VIACORAM (respectivement 15,5/9,4 mmHg et 17/10,4 mmHg) en comparaison aux patients recevant la stratégie valsartan-amlodipine (respectivement 12,7/8,0 mmHg et 14,2/9,2 mmHg). Au cours du suivi de 8 mois en ouvert réalisé chez 1554 patients, le profil de sécurité de VIACORAM étaient conformes à ceux du périndopril et de l'amlodipine.

Dans une étude multicentrique d'une durée de 9 mois, contrôlée versus produit de référence, randomisée en double-aveugle, 3270 patients présentant une hypertension légère à sévère ont reçu, soit un traitement par périndopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg, augmentée à 7 mg/5 mg et 14 mg/5 mg puis 14 mg/10 mg, soit une stratégie de traitement par irbésartan/hydrochlorothiazide (irbésartan 150 mg, puis irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg/25 mg).

La proportion de patients dont la pression artérielle a été contrôlée a augmenté significativement avec chacune des doses de traitement par périndopril/amlodipine sur chacune des périodes d'évaluation ( $p < 0,001$  jusqu'à 3 mois et  $p \leq 0,003$  de 3 à 6 mois).

Après 6 mois de traitement, la diminution moyenne de la pression artérielle a été similaire dans les groupes périndopril/amlodipine (22,0/10,1 mmHg) et irbésartan-hydrochlorothiazide (22,5/9,6 mmHg) pour la PAS ( $p = 0,116$ ) et la PAD ( $p = 0,050$ ).

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours des essais cliniques ont été malaise, toux et œdème (voir rubrique 4.8).

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques étaient conformes à ceux attendus dans les profils de sécurité des composants de l'association : péridopril et amlodipine.

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le taux et le degré d'absorption du péridopril et de l'amlodipine contenus dans VIACORAM ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

### **Péridopril**

#### **Absorption**

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

Le péridopril est une prodrogue. La biodisponibilité du péridoprilate, le métabolite actif, est de 27 %. En plus du péridoprilate actif, le péridopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du péridoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La prise d'aliments diminuant la transformation en péridoprilate, et donc sa biodisponibilité, le péridopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

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

### **Distribution**

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

### **Élimination**

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

### **Amlodipine**

#### **Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques**

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée avec un pic plasmatique entre 6 et 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 211/kg. Des études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est approximativement liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

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

#### **Biotransformation, élimination**

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

#### **Populations particulières**

##### **Population pédiatrique (âgée de moins de 18 ans)**

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

##### **Sujet âgé**

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'initiation et l'augmentation de la posologie doivent être effectuées avec précaution, au regard de la fonction rénale. L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé. La fonction rénale doit être surveillée avant une augmentation de la posologie. De ce fait, le suivi médical de routine devra inclure une surveillance de la créatinine et du potassium (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ( $30\text{mL}/\text{min} < \text{Clcr} < 60\text{mL}/\text{min}$ ), la dose initiale recommandée de VIACORAM est de 3,5mg/2,5mg tous les deux jours (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée significativement par l'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale. De ce fait, le suivi médical de routine devra inclure une surveillance de la créatinine et du potassium (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### **Insuffisance hépatique**

Des précautions doivent être prises chez les patients atteints d'une pathologie hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

La clairance du périndoprilate sous dialyse est de 70mL/min. Les paramètres cinétiques du périndopril sont modifiés chez les patients atteints de cirrhose : la clairance hépatique des molécules mères est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas diminuée et aucun ajustement de la posologie n'est donc nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

#### Périndopril/amlodipine

Une étude de sécurité préclinique a démontré que l'association de périndopril et d'amlodipine était bien tolérée chez les rats. Les résultats provenant d'une étude de toxicité de 13 semaines avec administration orale chez le rat était cohérente avec celles effectuées avec le périndopril et l'amlodipine administrés seuls. Il n'y a pas eu de nouvel effet toxique ou d'augmentation de la sévérité des effets toxiques ayant été associés à chacun des composants.

#### Périndopril

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

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

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

Aucune carcinogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez les rats et les souris. La fécondité n'est pas impactée chez les rats femelles et mâles.

#### Amlodipine

##### *Toxicité sur la reproduction*

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

##### *Altération de la fécondité*

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

##### *Pouvoir cancérigène et mutagène*

Des rats et les souris traités par de l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe de cancérogénicité.

La dose maximale (pour la souris, similaire à, et pour les rats deux fois\* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais pas pour le rat.

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

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

## **6. Données pharmaceutiques**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.2. Durée de conservation**

3 ans.

Après la première ouverture du pilulier de 30 comprimés, VIACORAM doit être utilisé maximum dans les 30 jours

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.4. Nature du conditionnement primaire**

Pilulier de polypropylène équipé d'un bouchon en polyéthylène de basse densité contenant un gel dessiccant (silice) et un réducteur de débit en polyéthylène de basse densité.

Boîte de 30 comprimés.

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

Pas d'exigences particulières.

## **7. Conditions de prescription et de délivrance**

Liste I (Tableau A).

## **8. Titulaire de l'AMM au Maroc**

### **SERVIER MAROC**

Imm. ZEVACO, lot FATH 4

Bd Abdelhadi BOUTALEB, 20180 Casablanca.