

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIACORLIX 7 mg/5 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE


#### Substances actives :

Périndopril arginine.....	7 mg
correspondant à périndopril.....	4,75 mg
Amlodipine.....	5 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	6,935 mg
Indapamide.....	2,5 mg

Pour un comprimé pelliculé

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

VIACORLIX est un comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 11,5 mm de long et 6,09 mm de large, gravé d'un  sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

VIACORLIX est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/amlodipine et l'indapamide, pris simultanément aux mêmes posologies.

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

##### **Posologie**

Un comprimé pelliculé de VIACORLIX par jour, de préférence le matin et avant un repas.

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement.

Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément.

##### **Population particulières**

Atteinte de la fonction rénale (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

VIACORLIX est contre-indiqué en cas d'atteinte de la fonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Le suivi médical habituel devrait inclure un contrôle fréquent de la créatininémie et de la kaliémie.

Déficiência hépatique (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

VIACORLIX est contre-indiqué en cas de déficiência hépatique sévère.

*Sujet âgé (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »)*

Les patients âgés peuvent être traités par VIACORLIX lorsque leur fonction rénale est normale ou peu altérée. Le suivi médical habituel devrait inclure un contrôle fréquent de la créatininémie et de la kaliémie.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de VIACORLIX chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

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

- hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients,
- atteinte de la fonction rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min) (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »),
- encéphalopathie hépatique ou atteinte sévère de la fonction hépatique,
- hypokaliémie,
- antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IEC,
- angioedème héréditaire ou idiopathique,
- 2ème et 3ème trimestres de grossesse (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Fertilité, grossesse et allaitement »),
- hypotension sévère,
- choc, incluant le choc cardiogénique,
- obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de degré élevé),
- insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus du myocarde aigu,
- association à de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une atteinte de la fonction rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire]  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacodynamiques »),
- utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan, le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- traitement par circulation extracorporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

#### **Mises en garde spéciales**

*Photosensibilité*

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques et apparentés (Cf. « Effets indésirables »). Si une réaction de photosensibilité survient durant le traitement par VIACORLIX, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si une nouvelle administration s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

*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 des patients traités par un IEC, dont le périndopril (Cf. « Effets indésirables »).

Cela peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, VIACORLIX doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

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

Les patients ayant un antécédent d'angioedème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angioedème sous VIACORLIX (Cf. « Contre-indications »).

Un angioedème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angioedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux.

Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et 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 (Cf. « Effets indésirables »).

L'association de péridopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (Cf. « Contre-indications »). Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de péridopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par péridopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (Cf. « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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) (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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.

#### Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients recevant un IEC pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant temporairement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement

#### Neutropénie/ agranulocytose/ thrombopénie/ anémie

Des neutropénie/ agranulocytose, thrombopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur d'aggravation, une neutropénie est rarement observée. VIACORLIX doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de collagénose à traduction vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs d'aggravation, tout particulièrement en cas d'atteinte de la fonction 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 VIACORLIX est utilisé chez ces patients, un suivi périodique de la numération des globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (par exemple mal de gorge, fièvre).

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

Il est établi que l'association d'IEC, d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de fonction rénale diminuée (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

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

Un traitement par VIACORLIX ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. A moins que le traitement par VIACORLIX 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 grossesse, VIACORLIX doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (Cf. « Contre-indications » et « Fertilité, grossesse et allaitement »).

#### Atteinte de la fonction rénale

VIACORLIX est contre-indiqué en cas d'atteinte de la fonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (Cf. « Contre-indications »).

Le suivi médical habituel devrait inclure un contrôle fréquent de la créatininémie et de la kaliémie.

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 bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique et traités par des IEC. Cela a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente. Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique ont été observés chez certains patients hypertendus sans antécédent apparent de maladie rénovasculaire, surtout lorsque le périndopril était associé à un diurétique. Cela concerne particulièrement les patients ayant une atteinte de la fonction rénale préexistante.

L'amlodipine peut être utilisée à des doses normales chez les insuffisants rénaux. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas liées au degré d'atteinte de la fonction rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Les diurétiques thiazidiques et apparentés ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à des valeurs de l'ordre de 25 mg/L, soit 220 µmol/L pour un adulte). Chez le sujet âgé, cette valeur de créatininémie doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient.

Une hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique au début du traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Cela peut entraîner une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

#### Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de VIACORLIX chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le traitement par VIACORLIX n'est donc pas recommandé dans ce cas.

#### Hypertension rénovasculaire

Chez les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique et traités par un IEC, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré (Cf. « Contre-indications »). Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale avec des variations mineures de la créatinine sérique.

#### Déficience hépatique

En cas d'atteinte de la fonction hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire particulièrement en cas de déséquilibre électrolytique, une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer vers un coma hépatique. Dans ce cas, l'administration de VIACORLIX doit être immédiatement interrompue.

Dans de rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome commençant par un ictère cholestatique et évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu.

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Les patients recevant VIACORLIX qui développent un ictère, des élévations marquées des taux d'enzymes hépatiques ou une encéphalopathie hépatique devront arrêter le VIACORLIX et recevoir un suivi médical approprié (Cf. « Effets indésirables »).

#### Sujet âgé

La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. Le suivi médical habituel devrait inclure un contrôle fréquent de la créatininémie et de la kaliémie (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

### **Précautions d'emploi**

#### Crise aiguë d'hypertension

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine dans le traitement des crises aiguës d'hypertension n'ont pas été établies.

#### Insuffisance cardiaque

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

VIACORLIX doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, parce que l'amlodipine peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et de mortalité.

### Hypotension et déplétion hydrosodée

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets indésirables »). Chez les patients à risque élevé d'hypotension symptomatique, la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie devront être surveillés étroitement pendant le traitement par VIACORLIX.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire, pour lesquels une chute importante de la pression sanguine pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

La natrémie doit être mesurée avant de commencer le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. La chute de la natrémie peut être initialement asymptomatique et une surveillance régulière est donc indispensable et devrait être encore plus fréquente chez les personnes âgées et les patients cirrhotiques (Cf. « Effets indésirables » et « Surdosage »).

Tout traitement diurétique peut causer une hyponatrémie, avec parfois des conséquences très graves. La combinaison d'une hyponatrémie et d'une hypovolémie peut être responsable d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique. La perte concomitante d'ions chlorure peut entraîner une alcalose métabolique compensatoire secondaire : l'incidence et l'intensité de cet effet sont faibles.

### Sténose des valves aortique et mitrale/ cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC doivent être donnés avec précaution chez les patients ayant une sténose mitrale et une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

### Particularités ethniques

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angioedème chez les patients à la peau noire que chez les patients n'ayant pas la peau noire.

Les IEC peuvent être moins efficaces sur la diminution de la pression artérielle chez les patients à la peau noire, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

### Toux

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

### Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le périndopril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. La prise de VIACORLIX doit être interrompue 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.

### Diabète

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par VIACORLIX, en particulier en cas d'hypokaliémie (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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

L'association de VIACORLIX avec un diurétique épargneur de potassium, un supplément potassique ou un substitut de sel contenant du potassium n'est pas recommandée (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec un IEC, dont le périndopril, les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aigüe, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérene ou amiloride, seuls ou en association), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium ; ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple l'héparine, le cotrimoxazole, aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole, les autres IEC, les ARA II, l'acide acétylsalicylique à dose  $\geq 3$  g/jour, les inhibiteurs COX-2 inhibiteurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, et le triméthoprime) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales.

Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si la prise concomitante des agents mentionnés ci-dessus avec VIACORLIX est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### Hypokaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. L'hypokaliémie peut induire des troubles musculaires. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, principalement dans le contexte d'une hypokaliémie sévère. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,4 mmol/L) doit être prévenu dans certaines populations à haut risque, tels que les sujets âgés et/ou dénutris qu'ils soient polymédiqués ou non, les patients cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques. Chez ces patients, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un intervalle QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogène. L'hypokaliémie, de même que la bradycardie, agit alors comme un facteur favorisant la survenue d'arythmies sévères, et en particulier de torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous ces cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de la kaliémie doit être effectué au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine qui suit l'instauration du traitement.

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction. Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.

#### Hypercalcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue.

Le traitement doit être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

#### Magnésium plasmatique

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets indésirables »).

#### Épanchement Choroiïdien, Myopie Aiguë et Glaucome Aigu Secondaire à Angle Fermé

Les médicaments à base de sulfamides ou dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroiïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament.

Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte permanente de la vision. Le traitement initial consiste à arrêter le médicament le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Des antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé.

#### Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée.

#### Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

#### Teneur en sodium

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

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par la prise concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (Cf. « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).



### 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 (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du périndopril. Le traitement contenant du périndopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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 (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec le VIACORLIX. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskirène, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA II, les AINS, les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, et le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de VIACORLIX 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 (Cf. « Contre-indications »)**

### Aliskirène

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

### Traitements par circulation extracorporelle

Les traitements par circulation extracorporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (par exemple les membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran sont contre-indiqués en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (Cf. « Contre-indications »). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

## **Associations déconseillées (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)**

### Aliskirène

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

### Estramustine

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

### Diurétiques épargneurs de potassium (par exemple triamtérène, amiloride), sels de potassium

Ces médicaments sont connus pour induire une hyperkaliémie (potentiellement fatale), notamment lorsqu'il existe une atteinte de la fonction rénale (effets hyperkaliémiques additifs). Les IEC ne doivent pas être associés à des substances hyperkaliémiques, sauf en cas d'hypokaliémie.

L'association de VIACORLIX avec ces médicaments n'est pas recommandée (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Si une utilisation concomitante est néanmoins indiquée, ils doivent être utilisés avec précaution et sous surveillance fréquente de la kaliémie. Pour l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, voir ci-dessous.

#### Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. La prise de VIACORLIX avec du lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif de la lithémie devra être réalisé (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardiovasculaire létaux associés à une hyperkaliémie ont été observés après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de VIACORLIX contenant de l'amlopiline, un inhibiteur calcique, chez les patients susceptibles de développer une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

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

#### Médicaments induisant des torsades de pointes tels que, sans s'y limiter :

- antiarythmiques de classe Ia (ex: quinidine, hydroquinidine, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (ex: amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, brétylium);
- certains neuroleptiques :
  - phénothiazines (ex: chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine),
  - benzamides (ex: amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
  - butyrophénones (ex: dropéridol, halopéridol),
  - autres antipsychotiques (ex: pimozide),
- autres substances : (ex: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV, méthadone, astémizole, terfénaïne).

Risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur de risque).

Surveiller l'hypokaliémie et la corriger, si nécessaire, avant d'introduire cette combinaison.

Surveillance clinique, des électrolytes plasmatiques et de l'ECG.

Employer des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

#### Autres substances induisant une hypokaliémie : amphotéricine B (IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de traitement concomitant par digitaliques. Utiliser des laxatifs non stimulants.

Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiants oraux)

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

Baclofène

Augmentation de l'effet antihypertenseur. Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.

Diurétiques non-épargneurs de potassium

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

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique antérieur peut avoir entraîné une déplétion sodique/volémique, le diurétique doit être interrompu avant d'initier VIACORLIX, auquel cas un diurétique non-épargneur de potassium peut être réintroduit par la suite.

La fonction rénale (taux de créatinine) doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par VIACORLIX.

Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone, triamterène, amiloride)

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

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

Avant instauration de l'association, vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'atteinte de la fonction rénale.

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

Alors que des combinaisons rationnelles sont utiles chez certains patients, une hypokaliémie ou une hyperkaliémie peut toujours se produire, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un diabète, La kaliémie et l'ECG devront être surveillés et, si nécessaire, le traitement devra être réexaminé.

AINS y compris l'acide acétylsalicylique  $\geq 3$  g/jour

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

### Inducteurs du CYP3A4

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

### Inhibiteurs du CYP3A4

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

Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients recevant de la clarithromycine en même temps que l'amlodipine. Une observation étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est administrée de manière concomitante avec la clarithromycine.

### Digitaliques

L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie favorisent les effets toxiques des digitaliques. Surveillance du potassium, du magnésium plasmatiques et un ECG est recommandé et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

### Allopurinol

L'utilisation concomitante avec l'indapamide peut augmenter la survenue de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

## **Associations à prendre en compte**

### Agents antihypertenseurs (tels que les bêta-bloquants), vasodilatateurs, antidépresseurs imipraminiques et neuroleptiques

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de VIACORLIX et le risque d'hypotension orthostatique (effet additif).

L'utilisation concomitante de trinitrine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut accentuer la baisse de pression artérielle et devra donc être envisagée avec prudence.

### Metformine

Augmentation du risque d'acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus particulièrement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/L (135 µmol/L) chez l'homme et 12 mg/L (110 µmol/L) chez la femme.

### Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec VIACORLIX peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle.

### Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent diminuer les effets antihypertenseurs de VIACORLIX.

### Corticostéroïdes, tétracosactide

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

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

Effet antihypertenseur majoré et risque accru d'hypotension orthostatique.

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 faible inhibiteur du CYP3A, elle peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante.

Amifostine

Peut potentialiser l'effet antihypertenseur de l'amlodipine.

Sels d'or

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

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

Calcium (sels de)

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, et d'augmentation de la créatininémie sans variation des taux de ciclosporine circulante, même en l'absence de déplétion hydrosodée, en cas d'administration concomitante avec l'indapamide.

Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration du VIACORLIX chez un patient traité par tacrolimus nécessite une surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus, le cas échéant.

Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie, sans modification des taux circulants de ciclosporine, dû à l'administration concomitante d'indapamide, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

Aucune étude évaluant les interactions médicamenteuses n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou dans d'autres populations, à l'exception de patients transplantés rénaux chez lesquels des augmentations variables de la concentration minimale de ciclosporine (en moyenne de 0 % à 40 %) ont été observées. Il faudrait envisager de surveiller les concentrations de ciclosporine chez les patients transplantés rénaux sous amlodipine, et la dose de ciclosporine pourra être réduite si nécessaire.

Pamplemousse

La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est déconseillée en cas de traitement par VIACORLIX car la biodisponibilité de l'amlodipine peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une majoration des effets hypotenseurs.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu des effets respectifs de chacune des substances présentes dans cette association sur la grossesse et l'allaitement.

La prise de VIACORLIX n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse. VIACORLIX est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse.

VIACORLIX n'est pas recommandé pendant l'allaitement ; c'est la raison pour laquelle il sera nécessaire d'interrompre l'allaitement, ou d'interrompre le traitement par VIACORLIX en prenant en compte l'importance de ce traitement pour la mère.

## **Grossesse**

### *Lié au périndopril*

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de grossesse (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une légère augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas 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 2ème et 3ème trimestres de 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) (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### *Lié à l'indapamide*

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'indapamide chez la femme enceinte. Une exposition prolongée aux diurétiques thiazidiques pendant le troisième trimestre de grossesse peut réduire le volume plasmatique maternel et le débit sanguin utéro-placentaire, pouvant entraîner une ischémie foeto-placentaire et un retard de croissance.

De plus, quelques rares cas d'hypoglycémie et de thrombopénie néonatales ont été rapportés suite à une exposition proche du terme.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

## **Allaitement**

VIACORLIX n'est pas recommandé au cours de l'allaitement

### *Lié au périndopril*

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du 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.

#### Lié à l'indapamide

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'indapamide/métabolites dans le lait maternel. Une hypersensibilité aux dérivés des sulfamides ou une hypokaliémie peuvent apparaître. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu

L'indapamide est étroitement lié aux diurétiques thiazidiques qui sont impliqués dans la réduction ou même la suppression de lait au cours de l'allaitement.

### **Fertilité**

#### Lié au périndopril et à l'indapamide

Les études toxicologiques sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez le rat femelle et mâle (Cf. « Données de sécurité préclinique »). Aucun effet sur la fécondité humaine n'est attendu.

#### Lié à l'amlodipine

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été décrites chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

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

Aucune étude sur les effets de VIACORLIX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

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

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement par VIACORLIX.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le périndopril, l'amlodipine et l'indapamide administrés séparément sont les suivants : l'hypokaliémie, œdème, sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie, somnolence, dysgueusie, défauts visuels, diplopie, acouphènes, vertiges, palpitations, bouffée congestive, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, affections gastro-intestinales (douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, dyspepsie, vomissements), modification du transit intestinal, prurit, rash, rash maculopapuleux, spasmes musculaires, gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles), asthénie et fatigue.

#### **Liste des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement avec le périndopril, l'amlodipine ou l'indapamide administrés séparément et sont répertoriés selon la classification de système d'organes MedDRA et listés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

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

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Périndopril	Amlodipine	Indapamide
<b>Infections et infestations</b>	Rhinite	Très rare	Peu fréquent	-
<b>Troubles endocriniens</b>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	Rare	-	-
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Eosinophilie	Peu fréquent*	-	-
	Agranulocytose (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	-	Très rare
	Anémie aplasique	-	-	Très rare
	Pancytopénie	Très rare	-	-
	Leucopénie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	Très rare	Très rare
	Neutropénie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	-	-
	Anémie hémolytique	Très rare	-	Très rare
	Thrombopénie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	Très rare	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité	-	Très rare	Fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)	Peu fréquent*	-	-
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Peu fréquent*	-	-
	Hyponatrémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Peu fréquent*	-	Peu fréquent
	Hypochlorémie	-	-	Rare
	Hypomagnésémie	-	-	Rare
	Hyperglycémie	-	Très rare	Indéterminée
	Hypercalcémie	-	-	Très rare



	Hypokaliémie (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	-	-	Fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie	-	Peu fréquent	-
	Humeur modifiée (dont anxiété)	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Dépression	Peu fréquent*	Peu fréquent	-
	Trouble du sommeil	Peu fréquent	-	-
	Etat confusionnel	Très rare	Rare	-
<b>Affections du système nerveux</b>	Etourdissements (particulièrement au début du traitement)	Fréquent	Fréquent	-
	Céphalée (particulièrement au début du traitement)	Fréquent	Fréquent	Rare
	Paresthésie	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	Somnolence (particulièrement au début du traitement)	Peu fréquent*	Fréquent	-
	Hypoesthésie	-	Peu fréquent	-
	Dysgueusie	Fréquent	Peu fréquent	-
	Tremblements	-	Peu fréquent	-
	Syncope	Peu fréquent*	Peu fréquent	Indéterminée
	Hypertonie	-	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	-	Très rare	-
	Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	-	-
	Trouble extrapyramidal (syndrome extrapyramidal)	-	Indéterminée	-
	<b>Affections oculaires</b>	Défauts visuels	Fréquent	Fréquent
Glaucome aigu à angle fermé		-	-	Indéterminée
Épanchement choroidien		-	-	Indéterminée
Diplopie		-	Fréquent	-
Myopie		-	-	Indéterminée
Vision trouble		-	-	Indéterminée
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphène	Fréquent	Peu fréquent	-
	Vertige	Fréquent	-	Rare
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Peu fréquent*	Fréquent	-
	Tachycardie	Peu fréquent*	-	-
	Angine de poitrine (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	-	-

	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Peu fréquent	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	Très rare	-
	Torsades de pointes (potentiellement fatales) (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)	-	-	Indéterminée
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffée congestive	Rare*	Fréquent	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension) (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
	Vascularite	Peu fréquent*	Très rare	-
	Syndrome de Raynaud	Indéterminé	-	-
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux	Fréquent	Peu fréquent	-
	Dyspnée	Fréquent	Fréquent	-
	Bronchospasme	Peu fréquent	-	-
	Pneumopathie à éosinophiles	Très rare	-	-
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Fréquent	Rare
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent	-
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	-
	Nausée	Fréquent	Fréquent	Rare
	Vomissement	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare
	Modification du transit intestinal	-	Fréquent	-
	Hyperplasie gingivale	-	Très rare	-
	Pancréatite	Très rare	Très rare	Très rare
Gastrite	-	Très rare	-	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite cytolytique ou cholestatique (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	Très rare	Indéterminée
	Ictère	-	Très rare	-
	Anomalies de la fonction hépatique	-	-	Très rare
	Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique	-	-	Indéterminée

	(Cf. « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)			
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	Prurit	Fréquent	Peu fréquent	-
	Rash	Fréquent	Peu fréquent	-
	Exanthème	-	Peu fréquent	-
	Rash maculo-papuleux	-	-	Fréquent
	Urticaire (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Peu fréquent	Peu fréquent	Très rare
	Angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Alopécie	-	Peu fréquent	-
	Purpura	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Décoloration de la peau	-	Peu fréquent	-
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Réaction de photosensibilité	Peu fréquent*	Très rare	Indéterminée
	Pemphigoïde	Peu fréquent*	-	-
	Aggravation du psoriasis	Rare	-	-
	Erythème polymorphe	Très rare	Très rare	-
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	Très rare
	Dermatite exfoliative	-	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique	-	Indéterminée	Très rare
Œdème de Quincke	-	Très rare	-	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent	Indéterminée
	Gonflement de l'articulation (gonflement des chevilles)	-	Fréquent	-
	Arthralgie	Peu fréquent*	Peu fréquent	-
	Faiblesse musculaire	-	-	Indéterminée
	Myalgie	Peu fréquent*	Peu fréquent	Indéterminée
	Rhabdomyolyse	-	-	Indéterminée
	Dorsalgie	-	Peu fréquent	-
	Possible aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant	-	-	Indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Trouble mictionnel	-	Peu fréquent	-
	Nycturie	-	Peu fréquent	-
	Pollakiurie	-	Peu fréquent	-
	Anurie/oligurie	Rare*	-	-
	Insuffisance rénale aiguë	Rare	-	-
	Insuffisance rénale	Peu fréquent	-	Très rare

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysérection	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	-	Peu fréquent	-
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent	Fréquent	-
	Fatigue	-	Fréquent	Rare
	Cedème	-	Très fréquent	-
	Cedèmes périphériques	Peu fréquent*	-	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent*	Peu fréquent	
	Douleur	-	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent*	Peu fréquent	-
	Pyrexie	Peu fréquent*	-	-
<b>Investigations</b>	Poids augmenté	-	Peu fréquent	-
	Poids diminué	-	Peu fréquent	-
	Urée sanguine augmentée	Peu fréquent*	-	-
	Créatinine sanguine augmentée	Peu fréquent*	-	-
	Bilirubine sanguine augmentée	Rare	-	-
	Enzymes hépatiques augmentées	Rare	Très rare	Indéterminée
	Hémoglobine diminuée et hématoците diminué (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Très rare	-	-
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)	-	-	Indéterminée
	Acide urique sanguin augmenté	-	-	Indéterminée
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Chute	Peu fréquent*	-	-

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

#### **Description de certains effets indésirables :**

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

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

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### **4.9. Surdosage**

Aucune information n'est disponible en cas de surdosage de VIACORLIX.

### **Périndopril**

Des données limitées sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme.

#### *Symptômes*

Les symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comprendre une hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations, une bradycardie, des sensations vertigineuses, de l'anxiété et de la toux.

#### *Prise en charge*

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou une injection intraveineuse de catécholamines peuvent aussi être réalisées. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement Les signes vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

### **Amlodipine**

L'expérience d'un surdosage intentionnel chez l'homme est limitée.

#### *Symptômes*

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

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.

#### *Prise en charge*

En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage d'amlodipine, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques.

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

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

### **Indapamide**

#### *Symptômes*

La non toxicité de l'indapamide a été démontrée à des doses allant jusqu'à 40 mg, soit 16 fois la dose thérapeutique.

Les signes d'intoxication aiguë prennent principalement la forme de troubles hydriques/électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Sur le plan clinique, possibilité de nausées, vomissements, hypotension, crampes, vertiges, somnolence, confusion, polyurie ou oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie (via une hypovolémie).

#### *Prise en charge*

Les mesures initiales impliquent l'élimination rapide de la substance ingérée par lavage gastrique et/ou administration de charbon actif, puis la restauration de l'équilibre hydrique/électrolytique à des valeurs normales dans un centre spécialisé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), associations. IEC, bloqueurs des canaux calciques et diurétiques, code ATC : C09BX01.**

VIACORLIX associe trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez le patient hypertendu. Le périndopril sel d'arginine est un IEC, l'amlodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines et l'indapamide est un diurétique de type chlorosulphamoyl.

Les propriétés pharmacologiques de VIACORLIX sont dérivées de celles de chacun de ses composants pris séparément. De plus, l'association de ces substances produit une synergie additive de leurs effets antihypertenseurs.

### **Mécanisme d'action**

#### *Périndopril*

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

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmaticque 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 circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

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

### Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx des ions calcium du groupe des dihydropyridines (inhibiteur lent du canal calcique ou antagoniste des ions calcium) et elle inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse vasculaire et cardiaque.

### Indapamide

L'indapamide est un dérivé sulfamide à noyau indol, appartenant à la famille des diurétiques. À la dose de 2,5 mg par jour, l'indapamide exerce une activité antihypertensive prolongée chez les patients hypertendus.

## **Effets pharmacodynamiques**

### Périndopril

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

L'activité anti-hypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80 %.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un effet rebond sur la pression artérielle.

Le périndopril a des propriétés vasodilatatrices et améliore l'élasticité des gros troncs artériels. Il corrige les modifications histomorphométriques des résistances artérielles et entraîne une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique entraîne une synergie additive.

L'association d'un IEC et d'un diurétique thiazidique diminue le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique seul.

### Amlodipine

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

- l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène,
- le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

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

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

### Indapamide

L'indapamide, en monothérapie, a un effet antihypertenseur qui se prolonge pendant 24 heures. Cet effet survient à des doses auxquelles ses propriétés diurétiques sont minimales.

Son activité antihypertensive est en rapport avec une amélioration de la compliance artérielle et avec une diminution des résistances vasculaires périphériques totales et artériolaires.

L'indapamide réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il existe un plateau de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques et apparentés au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

En outre, il a été démontré, à court, moyen et long terme chez l'hypertendu, que l'indapamide :

- respecte le métabolisme lipidique : triglycérides, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol,
- respecte le métabolisme glucidique, même chez l'hypertendu diabétique.

### **Efficacité et sécurité clinique**

#### Périndopril/ amlodipine

L'essai ASCOT-BPLA visait à comparer 2 stratégies de traitement antihypertenseur (amlodipine ± périndopril versus aténolol ± bendrofluméthiazide) dans la prévention des événements de coronaropathie chez 19 257 patients hypertendus sans antécédents de coronaropathie et présentant au moins 3 autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Le critère d'évaluation principal était la combinaison d'un infarctus du myocarde non fatal et d'une coronaropathie fatale. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une réduction significative de la mortalité dans le groupe recevant l'amlodipine par rapport au groupe recevant l'aténolol.

Le traitement par amlodipine ± périndopril a réduit la pression artérielle brachiale plus efficacement que le traitement à base d'aténolol, avec une différence moyenne intra-essai de pression artérielle systolique de 2,7 mmHg ( $p < 0,0001$ ) et diastolique de 1,9 mmHg ( $p < 0,0001$ ). Par rapport au traitement à base d'aténolol, le traitement par amlodipine ± périndopril a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal + de coronaropathie fatale de 10 %, y compris le risque d'infarctus du myocarde silencieux de 13 % ( $p = 0,04$ ) ; le risque d'événements coronariens de 13 % ( $p = 0,007$ ) ; le risque d'événements et de procédures cardiovasculaires de 16 % ( $p < 0,0001$ ) ; le risque de mortalité toutes causes confondues de 11 % ( $p = 0,02$ ) ; le risque de mortalité cardiovasculaire de 24 % ( $p = 0,001$ ) ; le risque d'accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals de 23 % ( $p = 0,0003$ ) ; le risque de développer un diabète de 30 % ( $p < 0,0001$ ) ; le risque de développer une insuffisance rénale de 15 % ( $p = 0,02$ ) ; le risque d'insuffisance cardiaque fatale et non fatale de 16 % (NS).

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par une substance active de 6 mois, 1 774 patients présentant une hypertension légère à modérée ont reçu soit 3,5 mg de périndopril/2,5 mg d'amlodipine, avec augmentation des doses à 7 mg/5 mg, 14 mg/10 mg, puis 14mg/10mg combinés avec 1,5 mg d'indapamide, soit une stratégie combinant le valsartan et l'amlodipine (80 mg de valsartan avec augmentation de la dose à 160 mg, 160 mg de valsartan/5 mg d'amlodipine puis 160 mg de valsartan/10 mg d'amlodipine).



À 3 mois, la stratégie combinant le périmdopril et l'amlodipine a montré une diminution moyenne significative sur le plan clinique et statistique de la PAS et de la PAD (25,9/16,9 mmHg) par rapport à la stratégie combinant le valsartan et l'amlodipine (23,6/15,5 mmHg) ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

La pression artérielle a été contrôlée chez 56,4 % des patients traités par périmdopril/amlodipine versus 49,0 % des patients traités par valsartan/amlodipine ( $p = 0,002$ ), et le taux de répondeurs a été respectivement 87,4 % et 81,6 % ( $p < 0,001$ ).

La supériorité de la stratégie combinant le périmdopril et l'amlodipine par rapport à la stratégie combinant le valsartan et l'amlodipine sur la diminution de la pression artérielle et les taux de répondeurs a été observée dès 1 mois et maintenue à chaque visite jusqu'à 6 mois.

Ces résultats ont été confirmés lors d'un monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures, réalisée dans un sous-groupe de 1 029 patients. À 3 mois et 6 mois, la baisse de la PAS et de la PAD moyennes sur 24 heures était plus importante avec la stratégie combinant le périmdopril et l'amlodipine (respectivement 15,5/9,4 mmHg et 17/10,4 mmHg) qu'avec la stratégie combinant le valsartan et l'amlodipine (respectivement 12,7/8,0 mmHg et 14,7/9,2 mmHg) ( $p < 0,001$ ).

Au cours du suivi en ouvert de 8 mois de 1 554 patients, le profil de tolérance de la combinaison périmdopril/amlodipine a correspondu aux profils de tolérance du périmdopril et de l'amlodipine.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par une substance active de 9 mois, 3 270 patients présentant une hypertension modérée à sévère ont reçu soit 3,5 mg de périmdopril/2,5 mg d'amlodipine, avec augmentation des doses à 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg, puis 14 mg/10 mg soit une stratégie combinant l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (150 mg d'irbésartan puis 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La proportion de patients dont la pression artérielle était contrôlée a augmenté de manière statistiquement significative avec chaque dose de traitement par périmdopril/amlodipine au cours de chaque période d'évaluation ( $p < 0,001$  jusqu'à 3 mois et  $p \leq 0,003$  jusqu'à 6 mois).

Après 6 mois de traitement, la diminution moyenne de la pression artérielle a été similaire dans le groupe recevant le périmdopril/amlodipine (22,0/10,1 mmHg) et dans le groupe recevant l'irbésartan/hydrochlorothiazide (22,5/9,6 mmHg), pour la PAS ( $p = 0,116$ ) comme pour la PAD ( $p = 0,050$ ).

Les réactions indésirables les plus fréquentes dans les essais cliniques ont été sensations vertigineuses, toux et œdème.

Les réactions indésirables décrites lors des essais cliniques étaient en accord avec celles anticipées à partir des profils de tolérance du périmdopril et de l'amlodipine.

#### Périmdopril/indapamide

PICXEL, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée, a comparé par échocardiographie les effets de l'association périmdopril/indapamide à ceux de l'énalapril seul sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Dans l'étude PICXEL, les patients hypertendus avec HVG (définie par un index de masse ventriculaire gauche (IMVG) > 120 g/m<sup>2</sup> chez l'homme et > 100 g/m<sup>2</sup> chez la femme) ont été randomisés en 2 groupes pour un an de traitement : une prise quotidienne de 2 mg de périndopril tert-butylamine (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/0,625 mg d'indapamide ou d'énalapril 10 mg. La posologie pouvait être adaptée en fonction du contrôle tensionnel jusqu'à 8 mg de périndopril tert-butylamine (soit 10 mg de périndopril arginine)/2,5 mg d'indapamide ou 40 mg d'énalapril en une prise quotidienne. Seuls 34 % des sujets sont restés traités avec 2 mg de périndopril tert-butylamine (soit 2,5 mg de périndopril arginine)/0,625 mg d'indapamide (contre 20 % avec 10 mg d'énalapril).

A la fin du traitement, l'IMVG avait diminué de façon significativement plus importante dans le groupe périndopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) que dans le groupe énalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) dans la population totale des patients randomisés. La différence de variation de l'IMVG entre les deux groupes a été de -8,3 g/m<sup>2</sup> (IC 95 % [-11,5; -5,0], p < 0,0001).

Un effet plus important a été obtenu sur l'IMVG avec des doses plus élevées que celles déjà commercialisées en tant que périndopril/indapamide 2,5 mg /0,625 mg et 5 mg /1,25 mg.

Concernant la pression artérielle, les différences moyennes estimées entre les 2 groupes dans la population randomisée ont été de -5,8 mmHg (IC 95 % [-7,9; -3,7], p<0,0001) pour la pression artérielle systolique et de -2,3 mmHg (IC 95 % [-3,6;-0,9]), p = 0,0004) pour la pression artérielle diastolique, en faveur du groupe périndopril/indapamide.

L'étude ADVANCE, étude multicentrique, internationale, randomisée, à 2x2 facteurs avait pour objectif de déterminer les bénéfices d'une diminution de la pression artérielle avec l'association fixe périndopril/indapamide en comparaison à un placebo en complément d'un traitement standard actuel (comparaison en double aveugle) et ceux d'une stratégie de contrôle intensif du glucose par le gliclazide à libération modifiée (HbA1c cible de 6,5 % ou moins) en comparaison à un contrôle standard du glucose (méthode PROBE [étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle]) sur les événements cardiovasculaires ou microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

Le critère de jugement principal représentait un composite des événements majeurs cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) et microvasculaires (apparition ou aggravation d'une néphropathie et rétinopathie).

Au total, 11 140 diabétiques de type 2 (valeurs moyennes : âge 66 ans, IMC 28 kg/m<sup>2</sup>, diabète diagnostiqué depuis 8 ans, HbA1c 7,5 % et PAS/PAD 145/81 mmHg) ont pris part à l'étude. Parmi eux, 83 % étaient hypertendus, 32 % et 10 % présentaient respectivement des antécédents de maladie macro ou microvasculaire et 27 % avaient une microalbuminurie. Les traitements associés incluaient des antihypertenseurs (75 %), des agents hypolipémiants (35 %, principalement des statines 28 %), de l'aspirine ou d'autres antiagrégants (47 %).

Après une période de pré-inclusion ouverte de 6 semaines sous périndopril/indapamide et un traitement hypoglycémiant habituel, les patients ont été randomisés au placebo (n = 5 571) ou à l'association périndopril/indapamide (n = 5 569).

Après une période de suivi moyenne de 4,3 ans, la combinaison périndopril/indapamide a montré une diminution significative du risque relatif de 9 % du critère de jugement principal (IC 95 % [0,828;0,996], p = 0,041).

Ce bénéfice est dû à une diminution significative du risque relatif de 14 % de la mortalité totale (IC 95 % [0,75;0,98],  $p = 0,025$ ), de 18 % des décès cardiovasculaires (IC 95 % [0,68;0,98],  $p = 0,027$ ) et de 21 % de l'ensemble des événements rénaux (IC 95 % [0,74;0,86],  $p < 0,001$ ) dans le groupe périmdopril/ indapamide par rapport au groupe placebo.

Dans le sous-groupe d'intérêt des patients hypertendus, une diminution du risque relatif de 9 % des événements majeurs combinés micro et macrovasculaires a été observée dans le groupe périmdopril/indapamide par rapport au groupe placebo (IC 95 % [0,82;1,00],  $p = 0,052$ ).

Une diminution significative du risque relatif de 16 % de la mortalité totale (IC 95 % [0,73;0,97],  $p = 0,019$ ), de 20 % des décès cardiovasculaires (IC 95 % [0,66;0,97],  $p = 0,023$ ) et de 20% des événements rénaux totaux (IC 95 % [0,73;0,87],  $p < 0,001$ ) a également été notée dans le groupe périmdopril/indapamide par rapport au groupe placebo.

Les bénéfices de la diminution de la pression artérielle ont été indépendants de ceux observés avec la stratégie de contrôle intensif du glucose.

### Amlodipine

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, étude sur le traitement antihypertenseur et hypolipémiant préventif des crises cardiaques), randomisée, en double aveugle, portant sur la morbi-mortalité a été réalisée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5 à 10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10 à 40 mg/jour (IEC) comme traitement de première intention par rapport à un diurétique thiazidique, la chlortalidone à la dose de 12,5 à 25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un facteur de risque de coronaropathie supplémentaire, notamment : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de six mois avant l'inclusion) ou documentation d'autres maladies cardio-vasculaires athéroscléreuses (au total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), cholestérol HDL < 35 mg/dL (11,6 %), HVG diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme actuel (21,9%).

Le critère d'évaluation principal composite regroupait les coronaropathies fatales ou l'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du critère principal entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,98 ; IC 95 % [0,90;1,07] ;  $p = 0,65$ . Parmi les critères secondaires, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (élément d'un critère cardio-vasculaire composite) a été significativement supérieure dans le groupe de l'amlodipine par rapport au groupe de la chlortalidone (10,2 % versus 7,7 % ; RR : 1,38 ; IC 95 % [1,25;1,52] ;  $p < 0,001$ ). Cependant, il n'a été observé aucune différence significative dans la mortalité toutes causes confondues entre le traitement à base d'amlodipine et le traitement à base de chlortalidone : RR : 0,96 ; IC 95 % [0,89;1,02] ;  $p = 0,20$ .

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

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

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

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

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

L'étude ALTITUDE (Aliskirène 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'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II 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 aliskirène 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 aliskirène que dans le groupe placebo.

### **Population pédiatrique**

Il n'existe aucune donnée disponible pour l'utilisation de VIACORLIX chez l'enfant.

L'agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VIACORLIX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique hypertendue (Cf. « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **VIACORLIX**

La co-administration de périndopril/indapamide et d'amlodipine ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques par comparaison à leur administration séparée.

### **Périndopril**

#### *Absorption*

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

Le périndopril est une prodrogue. Vingt-sept pour cent (27 %) de la dose administrée de périndopril sont retrouvés dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate, le métabolite actif. En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

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

Une relation linéaire a été démontrée entre la dose de périndopril et sa concentration plasmatique.

### Distribution

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 L/kg pour la forme libre du périmdoprilate. La liaison du périmdoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'ECA, et est concentration-dépendante.

### Élimination

Le périmdoprilate 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 de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 L/kg. Des études *in vitro* ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante est lié aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité n'est pas affectée par la prise d'aliments.

### Biotransformation, élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans l'urine.

## **Indapamide**

### Absorption

L'indapamide est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Les concentrations sanguines maximales sont obtenues après 1 à 2 heures.

### Distribution

L'indapamide est concentré dans les érythrocytes et 79 % sont liés aux protéines plasmatiques et aux érythrocytes. Il est absorbé par la paroi vasculaire dans le muscle lisse vasculaire en raison de sa grande liposolubilité.

### Métabolisme et élimination

Pour une dose orale unique, 70 % sont éliminés par les reins et 23 % par le tractus gastro-intestinal.

L'indapamide est métabolisé à un degré marqué, 7 % du produit inchangé étant retrouvés dans les urines dans les 48 heures suivant l'administration. La demi-vie d'élimination (phase  $\beta$ ) de l'indapamide est d'environ 15 à 18 heures.

## **Populations spécifiques**

### Population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans)

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

### Patients âgés

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et les plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés.

Le traitement devra être initié avec précaution chez les personnes âgées en fonction de leur fonction rénale.

L'élimination du périndoprilate est réduite chez les personnes âgées. La fonction rénale devra être surveillée. Par conséquent, le suivi médical habituel comprendra une surveillance des taux de créatinine et de potassium (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Insuffisance hépatique

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une maladie hépatique (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Très peu de données cliniques sont disponibles en ce qui concerne l'administration de l'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients avec une insuffisance hépatique présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine, entraînant une demi-vie plus longue et une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %.

Les cinétiques du périndopril sont modifiées chez les patients atteints de cirrhose : la clairance hépatique de la molécule mère est réduite de moitié.

Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

#### **Périndopril**

Dans les études de toxicité chronique (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 cancérogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez le rat et la souris. La fécondité n'a pas été altérée chez le rat mâle ou femelle.

#### **Amlodipine**

##### Toxicité de 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.

##### Effets sur la fertilité

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>). Lors d'une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, ont été observées une diminution des taux plasmatiques 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.

### Carcinogénèse, mutagénèse

Des rats et des souris ayant reçu l'amlodipine par voie orale pendant deux ans, à des concentrations calculées pour atteindre des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) était proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non 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.

### **Indapamide**

Les tests de mutagénicité et de cancérogénicité de l'indapamide sont négatifs.

Les plus fortes doses administrées par voie orale à différentes espèces animales (40 à 8 000 fois la dose thérapeutique) ont montré une exacerbation des propriétés diurétiques de l'indapamide.

Les principaux symptômes des études de toxicité aiguë avec l'indapamide administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sont en relation avec son activité pharmacologique, c'est-à-dire bradypnée et vasodilatation périphérique.

Les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité.

La fécondité n'a subi aucun effet, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.2. Durée de conservation**

36 mois

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

30 comprimés pelliculés dans un pilulier en polypropylène muni d'un réducteur de débit en polyéthylène basse densité et d'un bouchon en polyéthylène basse densité contenant un agent de dessiccation.

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

Pas d'exigences particulières.

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

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

Liste I

**8. Nom et adresse du titulaire de l'AMM au Maroc**

**SERVIER MAROC**

Imm. ZEVACO, lot FATH 4

Bd Abdelhadi BOUTALEB, 20180 - Casablanca