

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE

Comprimés de perindopril arginine et d'amlodipine

Comprimés à 3,5 mg de perindopril arginine / 2,5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), Orale

Comprimés à 7 mg perindopril arginine / 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), Orale

Comprimés à 14 mg perindopril arginine / 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), Orale

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
09 mai 2019

Date de révision :
26 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282434

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---|---------|
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 2023-10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 2023-10 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants (< 18 ans) | 4 |
| 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 6 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 8 |
| 7.1 Populations particulières | 16 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 16 |
| 7.1.2 Allaitement | 16 |
| 7.1.3 Enfants | 17 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 17 |
| 7.1.5 Patients diabétiques | 17 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 17 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 8.2 | Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 17 |
| 8.3 | Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (<1 %)..... | 20 |
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 20 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché | 20 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 22 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 22 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 22 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 30 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 30 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 31 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 31 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 31 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 32 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 33 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 35 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 35 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES..... | | 36 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 36 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 38 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication..... | 38 |
| 14.2 | Études comparatives de biodisponibilité | 44 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 46 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 46 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN | 56 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 57 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (de perindopril arginine et d'amlodipine) est indiqué pour :

- Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association convient.
- APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 3,5 mg / 2,5 mg est indiqué comme traitement initial chez les patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée.
- Il n'est pas indiqué de passer des agents individuels actuellement sur le marché (perindopril sous forme de sel d'erbumine ou de sel d'arginine, amlodipine) à APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants (< 18 ans)

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans, car son efficacité et son innocuité n'ont pas été évaluées dans cette population.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas indiqué pour l'instauration du traitement chez les patients âgés. On ne dispose pas de suffisamment d'expérience clinique pour justifier de son utilisation chez les personnes âgées (> 65 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (de perindopril arginine et d'amlodipine) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament, à l'un des composants de son conditionnement, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou à tout autre dérivé de la dihydropyridine. Pour consulter la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).
- Chez les patients qui présentent des antécédents d'angio-œdème héréditaire/idiopathique ou d'angio-œdème lié à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- Chez les femmes enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont aptes à procréer et qui n'utilisent pas de moyen contraceptif adéquat (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

- Chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Allaitement](#)).
- Chez les patients qui présentent une sténose mitrale et un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (p. ex., sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique).
- Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.
- En association avec le sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'angio-œdème. Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant de commencer à prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.
- Chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire [TFG] < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent en association des médicaments contenant de l'aliskirène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Rénal](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- Chez les patients qui doivent subir des traitements extracorporels provoquant un contact entre leur sang et des surfaces à charge négative (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Chez les patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent provoquer des lésions chez le fœtus ou même sa mort.**
- **Lorsque la grossesse est détectée, on doit cesser le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE le plus tôt possible.**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est un produit d'association contenant du perindopril sous forme de sel d'arginine (perindopril arginine) et de l'amlodipine sous forme de base libre (bésylate d'amlodipine). Le produit est offert en trois associations à dose fixe de perindopril arginine/amlodipine : 3,5 mg / 2,5 mg, 7 mg / 5 mg et 14 mg / 10 mg.

Les doses de perindopril arginine contenues dans APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ne sont pas commercialisées individuellement.

Avant l'instauration du traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, on ne peut ajuster la dose des patients au moyen des médicaments individuels commercialisés actuellement, étant donné que les doses de perindopril arginine contenues dans APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ne sont pas équivalentes à celles commercialisées individuellement (perindopril sous forme de sel d'erbumine ou de sel d'arginine).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est de 3,5 mg / 2,5 mg une fois par jour chez les patients hypertendus pour lesquels un traitement d'association convient.

Après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7 mg / 5 mg une fois par jour chez les adultes dont la pression artérielle n'a pas atteint les valeurs cibles appropriées.

Au besoin, l'augmentation de la dose à 14 mg / 10 mg une fois par jour peut être envisagée chez les adultes dont l'hypertension n'est pas suffisamment maîtrisée après 4 semaines de traitement à la dose de 7 mg / 5 mg.

Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (> 65 ans) :

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas indiqué pour l'instauration du traitement chez les patients âgés (> 65 ans).

Insuffisance hépatique :

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale :

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Emploi concomitant avec des diurétiques : Chez les patients qui prennent déjà un diurétique, une hypotension symptomatique peut survenir après la dose initiale d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. On doit envisager de réduire la dose de diurétique avant d'amorcer le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

4.4 Administration

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être pris une fois par jour, de préférence le matin et avant un repas.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose, mais plutôt prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors du traitement par de perindopril et d'amlodipine.

Les données sur le surdosage de perindopril chez l'homme sont limitées. Les manifestations cliniques les plus probables seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée.

Le traitement recommandé du surdosage est la perfusion intraveineuse d'un soluté physiologique. On peut également envisager d'administrer une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines par voie intraveineuse, si ces modalités sont disponibles. Le perindopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)). Les signes vitaux ainsi que les taux d'électrolytes et de créatinine sériques doivent être surveillés constamment.

Quant à l'amlodipine, le nombre de cas de surdosage chez l'homme est limité.

Symptômes : Les données disponibles portent à croire que le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée qui peut se prolonger et, parfois, une tachycardie réflexe. Des cas de choc et des décès ont été rapportés.

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

Traitement : Une hypotension d'importance clinique due à un surdosage d'amlodipine nécessite un traitement d'appoint du système cardiovasculaire incluant la surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, du volume circulant et de la diurèse, ainsi que l'élévation des membres.

Un vasoconstricteur peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait aucune contre-indication à son utilisation. L'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Un lavage d'estomac peut parfois être utile. Étant donné que l'amlodipine se lie en grande partie aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit d'une grande utilité.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés, à 3,5 mg / 2,5 mg, à 7 mg / 5 mg et à 14 mg / 10 mg | Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium. |

Formes posologiques

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 3,5 mg / 2,5 mg : comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe et non enrobé, portant l'inscription « 3.5 » sur un côté et « A2.5 » sur l'autre.

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 7 mg / 5 mg : comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe et non enrobé, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 7/5 » sur l'autre.

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 14 mg / 10 mg : comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe et non enrobé, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 14/10 » sur l'autre.

Composition

Un comprimé d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 3,5 mg / 2,5 mg contient 3,5 mg de perindopril arginine et 2,5 mg d'amlodipine.

Un comprimé d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 7 mg / 5 mg contient 7 mg de perindopril arginine et 5 mg d'amlodipine.

Un comprimé d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 14 mg / 10 mg contient 14 mg de perindopril arginine et 10 mg d'amlodipine.

Emballage

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 3,5 mg / 2,5 mg et APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 7 mg/5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 100 comprimés (10x10) et en flacons de 30, 100 et 500 comprimés.

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 14 mg / 10 mg est offert en plaquettes alvéolées contenant 100 comprimés (10x10) et en flacons de 30, 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

Cardiovasculaire

Sténose aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une sténose mitrale et un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (p. ex., sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique).

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données démontrant que l'administration concomitante d'aliskirène et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le perindopril (un des composants d' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) à des patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale). Par conséquent, l'emploi d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril, un des composants d' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque l'emploi d'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension marquée, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hypotension

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut causer de l'hypotension symptomatique, mais celle-ci survient rarement chez les patients atteints d'hypertension non compliquée. Elle est davantage susceptible de se manifester chez les patients présentant une déplétion volumique (p. ex., causée par les diurétiques, un régime alimentaire hyposodé, la dialyse, une diarrhée ou des vomissements) ou chez ceux qui sont atteints d'hypertension rénine-dépendante sévère. Chez les patients à risque élevé d'hypotension symptomatique, on doit surveiller la pression artérielle (PA), la fonction rénale et le taux de potassium sérique pendant le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.

Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, chez qui une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en décubitus et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). L'hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être repris sans difficulté après augmentation de la pression artérielle suite à l'augmentation de la volémie.

Œdème périphérique

Lors des essais cliniques sur l'amlodipine, l'effet indésirable le plus courant a été un œdème périphérique léger ou modéré. La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose et variait de 3,0 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. En outre, l'œdème périphérique est l'une des réactions indésirables au médicament les plus fréquentes entraînant l'abandon du traitement par de perindopril arginine et d'amlodipine. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets liés à l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Insuffisance cardiaque

Les patients présentant une insuffisance cardiaque ont été exclus des essais cliniques avec de perindopril arginine et d'amlodipine. APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Crise hypertensive

L'innocuité et l'efficacité du de perindopril arginine et d'amlodipine n'ont pas été établies dans la prise en charge des crises hypertensives.

Intensification de l'angine de poitrine et/ou survenue d'un infarctus du myocarde

Lors de l'instauration du traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ou après une augmentation de la dose, l'angine de poitrine peut s'aggraver et un infarctus aigu du myocarde peut survenir, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave.

Aldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du SRA. L'administration d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le perindopril et l'amlodipine pourraient avoir une influence mineure ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Si les patients présentent des étourdissements, des céphalées, de la fatigue, de la lassitude ou des nausées, leur aptitude à réagir peut-être altérée. Des précautions sont recommandées en particulier au début du traitement avec APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.

Endocrinien/métabolisme

Hyperkaliémie

Chez les patients sous APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, on doit surveiller périodiquement le taux de potassium sérique.

Des hausses du taux de potassium sérique ont été observées chez certains patients traités par

un inhibiteur de l'ECA, y compris le perindopril.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, la détérioration de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë et l'acidose métabolique, ainsi que l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride, seuls ou en association), de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou de tout médicament associé à une augmentation du potassium sérique (p. ex., héparine, autres inhibiteurs de l'ECA, ARA, inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs, immunosuppresseurs tels la cyclosporine ou le tacrolimus, triméthoprime y compris en association à dose fixe avec le sulfaméthoxazole).

L'utilisation concomitante d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et de suppléments de potassium, de diurétiques d'épargne potassique ou de substituts de sel contenant du potassium n'est pas recommandée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interaction médicament-médicament](#)).

L'hyperkaliémie (taux de potassium sérique > 5,5 mEq/L) peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Si l'utilisation d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE en concomitance avec l'un des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence, et un suivi fréquent du taux de potassium sérique est recommandé.

Hématologique

Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie survient rarement chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent aucun autre facteur de complication. APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, ceux qui prennent un immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou ceux qui présentent une combinaison de tous ces facteurs de risque, particulièrement en présence d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans un petit nombre de cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive.

Si APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est employé chez ces patients, on recommande de surveiller périodiquement la numération des globules blancs, et on doit aviser les patients de signaler tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre) à leur médecin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA a été associée à des hausses des taux sériques de transaminases et/ou de bilirubine, à un ictère cholestatique et à des lésions hépatocellulaires avec ou sans cholestase, même chez les patients n'ayant aucune hépatopathie préexistante. Dans de rares cas, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA a été associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès.

Après avoir administré une dose unique de 5 mg d'amlodipine à un nombre restreint de patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie du médicament.

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Immunitaire

Angio-œdème – Tête, cou ou extrémités

Des cas d'angio-œdème touchant le visage, les extrémités, les lèvres, les muqueuses, la langue, la glotte et/ou le larynx ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA, y compris le perindopril. Cette réaction, pouvant menacer le pronostic vital, peut survenir à tout moment pendant le traitement. Le cas échéant, le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être interrompu sur-le-champ et une surveillance appropriée doit être mise en place et se poursuivre jusqu'à la disparition complète des symptômes. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement de lui-même, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à une atteinte laryngée peut être fatal. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés, l'angio-œdème risque d'obstruer les voies respiratoires et peut s'avérer mortel. Il faut alors instaurer sans délai un traitement d'urgence pouvant inclure l'administration d'adrénaline (p. ex., de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000 par voie sous-cutanée) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires. Le patient doit demeurer sous étroite surveillance médicale jusqu'à la disparition complète et durable des symptômes.

Chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans lien avec un traitement par les inhibiteurs de l'ECA, l'administration d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut accroître le risque d'apparition d'angio-œdème (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre

Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de mTOR (p. ex. : sirolimus,

évérolimus, tamsirolimus), un inhibiteur de la DPP-4 (p. ex. : sitagliptine, linagliptine, saxagliptine) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire). La prudence est de mise lors de l'initiation d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-4 ou de l'endopeptidase neutre, ou inversement (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (accompagnées ou non de nausées et de vomissements). Certains d'entre eux n'avaient pas d'antécédents d'angio-œdème du visage et affichaient des concentrations d'estérase C-1 normales.

Le diagnostic d'angio-œdème a été posé au moyen de techniques comme la tomographie par ordinateur ou l'échographie abdominale ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. L'angio-œdème intestinal devrait faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA présentant des douleurs à l'abdomen.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par l'absorption de sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Certains patients traités par des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation (p. ex., avec du venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez ces patients, les réactions ont pu être évitées en interrompant l'administration de l'inhibiteur de l'ECA, mais sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Réactions anaphylactoïdes lors de l'exposition à des membranes (patients sous hémodialyse)

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA tout en subissant une dialyse au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]). Il faut cesser immédiatement la dialyse en cas d'apparition de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, angio-œdème, essoufflement et hypotension marquée. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, on doit envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur.

Réactions nitritoïdes – Or

De rares cas de réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA,

notamment le de perindopril arginine et d'amlodipine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance des paramètres hématologiques

On recommande de surveiller périodiquement la numération des globules blancs pour déceler une leucopénie éventuelle.

Surveillance des paramètres liés à la fonction rénale

Pendant l'emploi d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, il est nécessaire d'évaluer adéquatement la fonction rénale, surtout pendant les premières semaines suivant l'instauration du traitement ou l'augmentation de la dose. Par la suite on doit surveiller régulièrement les taux de potassium et de créatinine sériques.

Surveillance des taux sériques d'électrolytes

La surveillance périodique des taux de potassium et de sodium sériques est recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, un suivi plus fréquent du taux de potassium sérique est nécessaire.

Considérations péri-opératoires

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou durant l'anesthésie avec des agents hypotenseurs, le perindopril peut bloquer la formation d'angiotensine II attribuable à la libération compensatrice de rénine. Le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être interrompu un jour avant l'intervention chirurgicale. Si une hypotension due à ce mécanisme survient, il est possible d'y remédier par expansion volumique.

Race

L'incidence d'angio-œdème associé aux inhibiteurs de l'ECA est plus élevée chez les personnes de race noire que chez ceux d'autres races. Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'ECA sont généralement plus faibles chez les personnes de race noire que chez celles d'autres races, peut-être en raison de la prévalence plus élevée d'hypertension à rénine basse chez les personnes de race noire.

Rénal

Insuffisance rénale

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des altérations de la fonction rénale sont à prévoir chez les sujets prédisposés recevant un traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. On doit surveiller les taux de potassium et de créatinine sériques chez les patients traités par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA, incluant le perindopril, un des composants d' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine \(SRA\) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

Patients hypertendus présentant une sténose de l'artère rénale

Des élévations de la concentration d'azote uréique sanguin (AUS) et du taux de créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle sur un seul rein fonctionnel et recevant des inhibiteurs de l'ECA. Cela peut se produire plus particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une hypertension rénovasculaire est également présente, on note un risque accru d'hypotension marquée et d'insuffisance rénale. Chez certains patients hypertendus n'ayant aucun signe de maladie vasculaire rénale préexistante, des hausses de la concentration d'AUS et du taux sérique de créatinine, en général mineures et transitoires, ont également été observées, particulièrement lors de l'administration concomitante du perindopril et d'un diurétique. Ce phénomène est plus susceptible de survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale d'un seul rein fonctionnel sont traités par un inhibiteur de l'ECA (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le traitement par des diurétiques peut contribuer à ce risque. Une détérioration de la fonction rénale peut survenir à la suite de changements mineurs du taux sérique de créatinine, même chez les patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Transplantation rénale

Étant donné l'absence d'expérience liée à l'administration de perindopril arginine et d'amlodipine aux patients ayant récemment subi une transplantation rénale, le traitement par cet agent n'est pas recommandé chez ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fonction sexuelle/Reproduction

Chez certains patients traités par des bloqueurs des canaux calciques, des changements biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportés. Les données cliniques concernant les effets potentiels de l'amlodipine sur la fertilité sont

insuffisantes. Dans une étude menée sur des rats, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été observés (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Respiratoire

Toux

De la toux a été signalée à l'emploi de perindopril arginine et d'amlodipine. Elle est habituellement sèche et persistante et disparaît après l'interruption du traitement. La toux induite par les inhibiteurs de l'ECA devrait faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Peau

Des réactions dermatologiques caractérisées par des éruptions prurigineuses maculopapuleuses et, parfois, de la photosensibilité, ont été rapportées chez des patients ayant reçu un autre inhibiteur de l'ECA. De rares cas de réactions cutanées (éruptions licheniformes, psoriasis, éruptions pemphigoides, rosacée, syndrome de Stevens-Johnson, etc.), parfois graves, ont été observés.

Les patients qui présentent une réaction cutanée à l'emploi d'un inhibiteur de l'ECA peuvent n'avoir aucune réaction lorsqu'ils passent à un autre médicament de la même classe, mais des réactions croisées ont été rapportées.

Lors des essais cliniques sur l'amlodipine, un syndrome de Stevens-Johnson s'est manifesté chez ≤ 0,1 % des patients.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner de la morbidité, voire de la mortalité, chez le fœtus et le nouveau-né. APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre antihypertenseur dont le profil d'innocuité pendant la grossesse a été établi. Dès que la grossesse est constatée, il faut cesser immédiatement le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et entreprendre un traitement de remplacement.

7.1.2 Allaitement

La présence dans le lait maternel d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée. L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion minimale de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée entre 3 % et 15 % et pourrait varier en fonction de la composition du

lait maternel. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. L'administration d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est contre-indiquée durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du de perindopril arginine et d'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. L'administration du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas indiqué pour l'instauration du traitement chez les patients âgés (> 65 ans). Une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

7.1.5 Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, la maîtrise de la glycémie doit être étroitement surveillée pendant le premier mois de traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés le plus souvent dans les essais cliniques ont été les céphalées, les étourdissements, l'œdème et la toux.

Les effets indésirables les plus graves signalés dans les essais cliniques ont été l'enflure des lèvres, l'hypotension et l'insuffisance rénale aiguë.

Les effets indésirables médicamenteux ayant entraîné le plus fréquemment une intervention clinique (arrêt du traitement par de perindopril arginine et d'amlodipine) ont été l'érythème, la fatigue, l'œdème périphérique et la toux.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions

indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Étude CL2-005

Les effets indésirables (EI) émergents survenus le plus fréquemment pendant l'étude CL2-005, contrôlée par placebo et d'une durée de 8 semaines, sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Effets indésirables émergents le plus fréquemment signalés (≥ 1 %)

| Effets indésirables émergents | Per 3,5/aml 2,5 (N = 249) % | Placebo (N = 251) % | Per 3,5 (N = 273) % | Aml 2,5 (N = 274) % | Per 5 (N = 272) % | Aml 5 (N = 264) % |
|---|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | | | | | |
| Hyperkaliémie | 6 (2,4) | 0 | 0 | 6 (2,2) | 2 (0,7) | 1 (0,4) |
| Troubles généraux | | | | | | |
| Œdème périphérique | 4 (1,6) | 3 (1,2) | 8 (2,9) | 2 (0,7) | 4 (1,5) | 13 (4,9) |
| Troubles du système nerveux | | | | | | |
| Céphalées | 3 (1,2) | 4 (1,6) | 5 (1,8) | 4 (1,5) | 3 (1,1) | 1 (0,4) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | | | |
| Toux | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 3 (1,1) | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 1 (0,4) |
| Rhinopharyngite | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 2 (0,7) | 3 (1,1) |
| Troubles vasculaires | | | | | | |
| Bouffées vasomotrices | 1 (0,4) | 0 | 2 (0,7) | 0 | 0 | 5 (1,9) |
| Investigations | | | | | | |
| Baisse de la clairance rénale de la créatinine | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 0 | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 1 (0,4) |
| Hyperglycémie | 1 (0,4) | 0 | 1 (0,4) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | | | |
| Douleur au dos | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 0 | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 5 (1,9) |

Aml : Amlodipine; Per : Perindopril

Étude PATH

Les EI émergents survenus le plus fréquemment pendant l'étude PATH, contrôlée par traitement actif et d'une durée de 6 semaines, sont présentés au [Tableau 3](#).

Tableau 3 – Effets indésirables émergents le plus fréquemment signalés (≥ 1 %)

| Classe de système et d'organe Terme privilégié | PERa 14/aml 10 N = 279 (%) | PERe 16 N = 278 (%) | Aml 10 N = 280 (%) |
|---|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Patients présentant un EI | 86 (30,8) | 77 (27,7) | 108 (38,6) |
| Troubles généraux | 28 (10,0) | 6 (2,2) | 44 (15,7) |
| Œdème périphérique | 20 (7,2) | 1 (0,4) | 35 (12,5) |
| Fatigue | 5 (1,8) | 4 (1,4) | 2 (0,7) |
| Troubles du système nerveux | 18 (6,5) | 17 (6,1) | 14 (5,0) |
| Céphalées | 7 (2,5) | 8 (2,9) | 8 (2,9) |
| Étourdissements | 7 (2,5) | 4 (1,4) | 3 (1,1) |
| Troubles gastro-intestinaux | 11 (3,9) | 19 (6,8) | 10 (3,6) |
| Diarrhée | 3 (1,1) | 5 (1,8) | 1 (0,4) |
| Nausées | 2 (0,7) | 4 (1,4) | 2 (0,7) |
| Infections et infestations | 15 (5,4) | 10 (3,6) | 10 (3,6) |
| Rhinopharyngite | 3 (1,1) | 0 (0,0) | 1 (0,4) |
| Infection des voies urinaires | 4 (1,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | 11 (3,9) | 11 (4,0) | 9 (3,2) |
| Arthralgie | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 2 (0,7) |
| Douleur au dos | 3 (1,1) | 1 (0,4) | 2 (0,7) |
| Douleur musculosquelettique | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 0 (0,0) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | 14 (5,0) | 10 (3,6) | 5 (1,8) |
| Toux | 9 (3,2) | 8 (2,9) | 2 (0,7) |
| Investigations | 4 (1,4) | 11 (4,0) | 11 (3,9) |
| Élévation de l'alanine aminotransférase | 0 (0,0) | 4 (1,4) | 0 (0,0) |
| Élévation de l'aspartate aminotransférase | 1 (0,4) | 3 (1,1) | 0 (0,0) |
| Hyperkaliémie | 0 (0,0) | 3 (1,1) | 0 (0,0) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | 10 (3,6) | 4 (1,4) | 12 (4,3) |
| Erythème | 3 (1,1) | 1 (0,4) | 0 (0,0) |
| Éruption cutanée | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 3 (1,1) |
| Troubles rénaux et urinaires | 4 (1,4) | 4 (1,4) | 9 (3,2) |
| Hématurie | 2 (0,7) | 1 (0,4) | 3 (1,1) |
| Pollakiurie | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 4 (1,4) |

Aml : Amlodipine; EI : Effets Indésirables; PERa : Perindopril arginine; PERe : Perindopril erbumine

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (<1 %)

Les effets indésirables suivants, associés au médicament, sont survenus chez les patients traités par de perindopril arginine et d'amlodipine dans les études contrôlées à double insu, à répartition aléatoire (< 1 %, mais > 0,1 % des patients) :

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie, thrombopénie

Troubles cardiaques : angine de poitrine, douleur thoracique, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, tachycardie sinusale

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, sécheresse buccale, vomissements

Troubles généraux et au point d'administration : asthénie

Troubles du système immunitaire : angio-œdème, dermatite allergique, prurit allergique

Investigations : baisse de la clairance rénale de la créatinine, élévation de la gamma-glutamyltransférase

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, spasmes musculaires, myalgie

Troubles du système nerveux : accident ischémique cérébral, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, syncope

Troubles psychiatriques : dépression, insomnie

Troubles du système reproducteur et mammaire : dysfonction érectile

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension, hypotension orthostatique

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les effets suivants ont été observés chez les patients traités par le perindopril :

- Anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique
- Hyperkaliémie
- Hausse du taux sanguin de créatinine, de l'AUS, du taux de cholestérol sérique et de la glycémie.
- Diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril et l'amlodipine pris séparément sont : acouphènes, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, dyspnée, exanthème, gonflement des articulations (œdème des chevilles), modification du transit

intestinal, palpitations, paresthésies, prurit, somnolence, troubles de la vision (y compris diplopie), vertiges.

Les autres effets indésirables précédemment rapportés dans les essais cliniques et/ou après la commercialisation du médicament avec l'un des agents individuels de perindopril arginine et d'amlodipine sont listés ci-dessous puisqu'ils peuvent survenir avec la combinaison fixe :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH, agranulocytose ou pancytopenie, éosinophilie, leucopénie/neutropénie

Troubles cardiaques : arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), tachycardie

Troubles endocriniens : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles gastro-intestinaux : gastrite, hyperplasie gingivale, pancréatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, douleur thoracique, fièvre, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite cytolytique ou cholestatique, ictère

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : rhinite

Lésions intoxications et complications liées aux procédures : chutes

Investigations : élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, élévation de l'urée sanguine, perte de poids, prise de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie, hyponatrémie

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque, hypertonie musculaire, hypoesthésie, neuropathie périphérique, syndrome extrapyramidal, tremblements

Troubles psychiatriques : état confusionnel, troubles de l'humeur (y compris anxiété), troubles du sommeil, dépression

Troubles du rein et des voies urinaires : troubles de la miction, nycturie, insuffisance rénale, anurie/oligurie

Troubles des organes de reproduction et du sein : gynécomastie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, pneumonie éosinophile

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : aggravation du psoriasis, alopecie, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, décoloration cutanée, dermatite exfoliative, érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, pemphigoïde, purpura, réactions de photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire

Troubles vasculaires : phénomène de Raynaud, vascularite, bouffée congestive

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 - Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|--|
| Agents qui augmentent le taux de potassium sérique | EC | Le de perindopril arginine et d'amlodipine diminuant la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut survenir. | L'usage concomitant d' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et des diurétiques d'épargne potassique (tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou de tout autre médicament associé à une élévation du taux de potassium sérique (héparine, AINS, immunosuppresseurs comme la cyclosporine et le tacrolimus, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, etc.) n'est pas recommandé, étant donné que ces agents peuvent entraîner une hausse marquée du taux de potassium sérique. Si l'utilisation d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE en concomitance avec l'un des agents énumérés ci-dessus est jugée appropriée, ils doivent être utilisés avec prudence, et un suivi fréquent du taux de potassium sérique est recommandé. |
| Antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) | | Les études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et | Ce phénomène serait plus susceptible de se produire pendant les premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--------------------------------------|------------------|---|---|
| | | d'antidiabétiques peut accentuer l'effet hypoglycémiant et est associée à un risque d'hypoglycémie. | |
| Antihypertenseurs et vasodilatateurs | | L'emploi concomitant avec ces agents peut accentuer les effets hypotenseurs du de perindopril arginine et d'amlodipine. L'emploi concomitant avec la nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut faire baisser davantage la pression artérielle. | Il faut envisager avec prudence l'emploi concomitant de ces agents. |
| Baclofène | | Augmentation de l'effet antihypertenseur | Surveiller la pression artérielle et, au besoin ajuster la posologie de l'antihypertenseur. |
| Clarithromycine | EC | <p>Chez les patients âgés (> 65 ans), l'emploi concomitant d'amlodipine et de clarithromycine a été associé à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë.</p> <p>Il existe un risque accru d'hypotension chez les patients qui reçoivent de la clarithromycine et de l'amlodipine de façon concomitante.</p> | <p>Éviter l'usage concomitant.</p> <p>En cas d'administration simultanée d'amlodipine et de clarithromycine, une surveillance très étroite des patients est indiquée.</p> |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|---|--|
| Corticoïdes | T | Les corticoïdes entraînent une rétention hydro-sodée. L'emploi concomitant de corticoïdes peut réduire l'effet antihypertenseur de perindopril arginine et d'amlodipine. | Surveiller la pression artérielle. |
| Cyclosporine | EC | Aucune étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires sains ni chez d'autres populations, à l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une transplantation rénale (N=11) qui a révélé une hausse d'environ 40 % de la concentration minimale de cyclosporine. | Il faut envisager de surveiller la concentration de cyclosporine chez les patients ayant subi une transplantation rénale qui sont traités par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Une réduction de la dose de cyclosporine doit être envisagée si nécessaire. |
| Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., rifampicine, carbamazépine) | T | L'usage concomitant d'amlodipine et d'inducteurs du CYP3A4 pourrait diminuer le taux plasmatique d'amlodipine. | Surveiller la pression artérielle. L'ajustement de la dose doit être considéré, pendant ainsi qu'après l'administration en association particulièrement avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine). APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence en concomitance avec les inducteurs du CYP3A4. |
| Inhibiteurs du CYP3A4 (Inhibiteurs de la protéase comme l'indinavir et le ritonavir; | T | L'usage concomitant d'amlodipine et d'inhibiteurs puissants ou modérément puissants du CYP3A4 pourrait accroître | Une surveillance clinique (p. ex., symptômes d'hypotension et œdème) est requise. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|--|--|
| antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole; macrolides comme l'érythromycine; vérapamil, diltiazem) | | significativement l'exposition à l'amlodipine. | |
| Diurétiques | C | Les patients traités simultanément par des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, particulièrement ceux chez qui le traitement diurétique a été amorcé depuis peu, peuvent présenter une baisse excessive de la pression artérielle lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'ECA. | Le risque d'un effet hypotenseur lors du traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut être minimisé en augmentant la consommation de sel avant d'amorcer le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. S'il est impossible de modifier le traitement diurétique, la première dose d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être administrée sous étroite surveillance médicale. Celle-ci doit se poursuivre pendant une durée ≥ 2 heures, et jusqu'à ce que la pression artérielle demeure stable pendant au moins une heure. |
| Inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) | | Les patients traités simultanément par un inhibiteur de la DPP-4 peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. | Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la DPP-4 ou inversement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Angio-œdème – Tête, cou ou extrémités). |
| Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène | EC | La double inhibition du SRA par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients diabétiques et/ou atteints d'insuffisance rénale, et | Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) . |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|--|--|
| | | n'est généralement pas recommandée chez les autres patients. En effet, un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension marquée, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. | |
| Estramustine | | Risque d'augmentation des effets indésirables tels que l'œdème angioneurotique (angio-œdème). | APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence en concomitance avec de l'estramustine. |
| Traitements par circulation extra-corporelle | | Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (p. ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque accru de réactions anaphylactoïdes graves (voir 2 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. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|--|--|
| Sels d'or | EC | De rares cas de réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés chez des patients recevant des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA, notamment le perindopril. | APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence en concomitance avec des sels d'or. |
| Lithium | C | Des augmentations du taux de lithium sérique et des symptômes d'intoxication au lithium ont été rapportés chez des patients recevant du lithium en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA. | L'administration concomitante de ces médicaments doit se faire avec prudence, et un contrôle fréquent du taux sérique de lithium est recommandé. Si un diurétique est également utilisé, le risque d'intoxication au lithium peut être accentué. |
| Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus) | EC T | <p>Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème.</p> <p>Les inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) sont des substrats du CYP3A4. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A4. En cas d'administration</p> | Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR ou inversement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Angio-œdème – Tête, cou ou extrémités). |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|--|--|
| | | concomitante, l'amlodipine peut augmenter l'exposition des inhibiteurs de mTOR. | |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | EC | Les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA, y compris le perindopril, un des composants de perindopril arginine et d'amlodipine, peuvent être atténués par la prise concomitante d'AINS (c.-à-d. acide acétylsalicylique utilisé comme traitement anti-inflammatoire, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs). L'utilisation concomitante de perindopril arginine et d'amlodipine et d'un AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë éventuelle, et une hausse du taux de potassium sérique, surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante et les patients âgés, et en présence de déshydratation. | Faire preuve de prudence lorsque APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est administré en concomitance avec un AINS. Les patients doivent être bien hydratés. Surveiller la fonction rénale après l'instauration du traitement concomitant, puis régulièrement par la suite. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--------------------------------------|------------------|---|--|
| Inhibiteur de l'endopeptidase neutre | | Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer des angio- œdèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. | Utilisez avec précaution lors de l'initiation d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE chez les patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou inversement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Angio-œdème – Tête, cou ou extrémités) |
| Sacubitril/Valsartan | | L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angio-œdème (voir 2 CONTRE INDICATIONS). | Il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril avant d'amorcer un traitement par le sacubitril/valsartan. En cas d'arrêt du traitement par le sacubitril/valsartan, il faut attendre au moins 36 heures après la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan avant d'amorcer un traitement par le perindopril (voir 2 CONTRE INDICATIONS). |
| Simvastatine | EC | L'administration concomitante de doses multiples d'amlodipine à 10 mg et de simvastatine à 80 mg a entraîné une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine, comparativement à l'administration de simvastatine en monothérapie. | Limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients sous APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE à 14 mg/10 mg. |
| Sympathomimétiques | | Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. | Faire preuve de prudence lorsqu' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est administré en concomitance avec des sympathomimétiques. |

| Nom propre | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|---|--|
| Tacrolimus | C | Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlopidine. | Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlopidine. |
| Tétracosactide | T | Le tétracosactide entraîne une rétention hydro-sodée. L'emploi concomitant de tétracosactide peut réduire l'effet antihypertenseur de perindopril arginine et d'amlopidine. | Surveiller la pression artérielle. |
| Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiques | | L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA en concomitance avec certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut accentuer la baisse de la pression artérielle. | Faire preuve de prudence lorsqu' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est administré en concomitance avec ces médicaments. |

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise concomitante d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut accroître la biodisponibilité de l'amlopidine chez certains patients et augmenter ainsi les effets hypotenseurs du médicament.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'emploi concomitant d'amlopidine et d'inducteurs du CYP3A4 comme le millepertuis (*hypericum perforatum*) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique d'amlopidine. L'ajustement de la dose doit être considéré, pendant ainsi qu'après l'administration en association particulièrement avec les inducteurs puissants du CYP3A4. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE en

concomitance avec un inducteur du CYP3A4.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves/méthodes de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE associe deux composés : l'amlodipine, un antagoniste du calcium (inhibiteur des canaux calciques) de la classe des dihydropyridines, et le perindopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Perindopril

Après administration orale, le perindopril est rapidement hydrolysé en perindoprilate, son principal métabolite actif. L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale.

L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne la baisse des concentrations d'angiotensine II, produisant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier changement peut entraîner une légère hausse du taux de potassium sérique (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinien/métabolisme](#)).

La réduction des concentrations d'angiotensine II et l'absence de rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine entraînent une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Nous ne savons pas si la hausse des taux de bradykinine contribue à l'activité thérapeutique de perindopril arginine et d'amlodipine.

Le mécanisme par lequel le perindopril abaisse la pression artérielle semble être surtout attribuable à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'entrée des ions calciques dans la cellule (antagoniste du calcium ou inhibiteur calcique). L'amlodipine est un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines. L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments serait relié à leur action spécifique sur la cellule, qui consiste à inhiber de façon sélective le passage transmembranaire des ions calciques dans le muscle lisse vasculaire et dans le muscle cardiaque. D'après les données expérimentales, l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs. La contractilité du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépend de l'entrée des ions calciques extracellulaires dans ces cellules

musculaires, par la voie de canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calciques à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque.

L'amlodipine ne modifie pas la concentration plasmatique du calcium. À un pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa liaison graduelle aux récepteurs suivie de sa dissociation de ces derniers. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères périphériques, qui exerce une action directe sur le muscle lisse vasculaire en entraînant la réduction de la résistance périphérique vasculaire et de la pression artérielle.

10.2 Pharmacodynamie

Perindopril

Chez la plupart des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne de 4 à 8 mg de perindopril erbumine (une dose équivalente à 5 à 10 mg/jour de perindopril arginine) entraîne une diminution de la pression artérielle en décubitus et en station debout, avec peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit l'administration, lequel atteint généralement son maximum dans les 4 à 6 heures. Aux doses recommandées administrées une fois par jour, les effets antihypertenseurs persistent plus de 24 heures. Les baisses de pression artérielle observées à la concentration plasmatique minimale correspondent à 75 à 100 % de celles observées à la concentration plasmatique maximale.

Amlodipine

Après administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine produit une vasodilatation qui entraîne une baisse de la pression artérielle en décubitus et en station debout. Cette baisse de la pression artérielle ne s'accompagne pas d'une variation importante de la fréquence cardiaque ni de la concentration plasmatique des catécholamines lors d'un traitement prolongé. L'administration prolongée d'une dose quotidienne unique par voie orale (5 à 10 mg une fois par jour) permet d'obtenir un effet antihypertenseur efficace durant l'intervalle posologique de 24 heures, avec un écart minime entre les pics et les creux de la concentration plasmatique.

Chez l'homme, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées, mais cet effet a été observé dans des modèles animaux. L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des sujets atteints d'angine de poitrine dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'indice cardiaque sans effet marqué sur l'indice dP/dt ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

L'amlodipine ne modifie pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal ou l'homme en bonne santé. Dans les études cliniques où l'amlodipine a été administré en association avec des β -bloquants à des patients présentant de

l'hypertension ou de l'angine de poitrine, on n'a observé aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques.

10.3 Pharmacocinétique

Le taux et le niveau d'absorption du perindopril et de l'amlodipine contenus dans perindopril arginine et d'amlodipine ne diffèrent pas significativement de ceux observés avec les formulations individuelles de perindopril et d'amlodipine comprimés.

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du perindopril/perindoprilate et de l'amlodipine (moyenne [CV%]) après l'administration d'une dose unique de perindopril et d'amlodipine (14 mg/10 mg) à des volontaires sains (PKH-05985-009)

| Moyenne après l'administration d'une dose unique | C _{max} (ng/mL) | t _½ (h) * | ASC _{0-∞} (ng*h/mL) |
|--|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Perindopril | 95,4 (41 %) | 0,68 (0,54 à 0,88) | 120 (17 %) |
| Perindoprilate | 16,1 (46 %) | 113 (45 à 151) | 341 (23 %) |
| Amlodipine | 5,97 (25 %) | 45 (31 à 57) | 276 (27 %) |

* : médiane et intervalle

Perindopril

Absorption

Après administration orale, le perindopril est absorbé rapidement et sa concentration plasmatique maximale est observée après environ 1 heure.

Environ 25 % de la dose de perindopril administrée entre dans la circulation sanguine sous forme de perindoprilate, le métabolite actif. Le pic plasmatique du perindoprilate est atteint environ 4 heures après l'administration du perindopril par voie orale.

Étant donné que l'ingestion d'aliments diminue le niveau de la biotransformation du perindopril en perindoprilate, et donc sa biodisponibilité, le perindopril arginine doit être administré par voie orale, en une seule dose, le matin avant un repas.

Distribution

Le volume de distribution est d'approximativement 0,5 L/kg pour la forme libre du perindoprilate. De 10 à 35 % du perindoprilate se lie aux protéines plasmatiques, surtout à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais le pourcentage de liaison dépend de la concentration de perindoprilate.

Métabolisme

Après administration orale, le perindopril est fortement métabolisé, seulement 4 à 12 % de la

dose initiale se retrouvant inchangés dans l'urine. En plus du perindoprilate actif, le perindopril compte cinq autres métabolites (glucuronide de perindopril, glucuronide de perindoprilate, un lactame de perindopril et deux lactames de perindoprilate), tous inactifs.

Les deux principaux métabolites circulants du perindopril sont le perindoprilate et le glucuronide de perindoprilate.

Élimination

La demi-vie plasmatique terminale du perindopril est 1,2 heure. Le perindoprilate est éliminé par voie urinaire. La demi-vie plasmatique terminale du perindoprilate non lié est d'environ 17 heures, et un état d'équilibre est atteint en 3 ou 4 jours.

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption se fait graduellement et le pic plasmatique est atteint en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue du médicament est estimée entre 64 et 90 %. Elle n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 L/kg. Des études *ex vivo* ont démontré qu'environ 93 % de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) dans le foie; 10 % de la molécule-mère et 60 % des métabolites sont excrétés par voie urinaire.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures. La concentration plasmatique de l'amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les enfants et les adolescents.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : L'élimination du perindoprilate est diminuée chez les patients âgés.
Dans cette population, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, ce qui entraîne des hausses de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination.
- **Sexe** : L'efficacité du de perindopril arginine et d'amlodipine n'est pas influencée par le sexe.
- **Polymorphisme génétique** : Les différences dans les paramètres pharmacocinétiques attribuables au polymorphisme génétique n'ont fait l'objet d'aucune étude.
- **Origine ethnique** : Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'ECA sont généralement

plus faibles chez les personnes de race noire que chez les patients de race blanche. Les bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs de l'ECA, sur le plan de la réduction du risque de coronaropathie, n'ont pas été étudiés de façon approfondie chez les personnes de race noire.

- **Insuffisance hépatique** : APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

La biodisponibilité du perindoprilate est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, les concentrations plasmatiques étaient environ 50 % plus élevées que chez les sujets en bonne santé ou les patients hypertendus ayant une fonction hépatique normale.

Après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine à des patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée, on a observé une hausse de 40 % environ de l'ASC de l'amlodipine, comparativement à des volontaires sains. La demi-vie d'élimination du médicament est passée de 34 heures chez de jeunes sujets sains à 56 heures chez des patients âgés atteints d'insuffisance hépatique

- **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC du perindoprilate augmente avec la baisse de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine atteint 30-80 mL/min, l'ASC est environ deux fois plus élevée qu'à 100 mL/min. Quand la clairance de la créatinine chute sous 30 mL/min, l'ASC augmente de façon encore plus marquée.

Par conséquent, l'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#)).

Le perindopril et le perindoprilate sont dialysables.

Une atteinte rénale n'altère pas de façon marquée la pharmacocinétique de l'amlodipine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la concentration plasmatique d'amlodipine était plus élevée que celle des sujets en bonne santé. L'amlodipine n'est pas dialysable.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est une association de perindopril arginine et de bésylate d'amlodipine.

Substance pharmaceutique

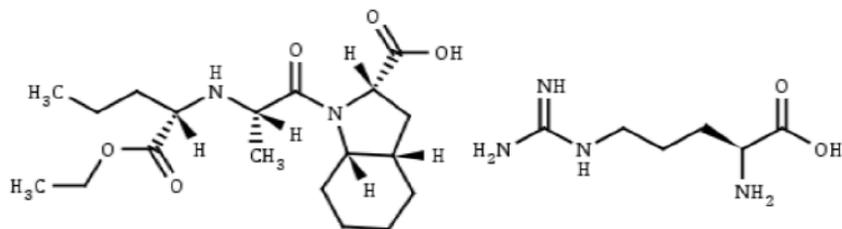
Perindopril

Nom propre : Perindopril arginine

Nom chimique : (2S)-2-[(1S)-1-carbéthoxybutylamino]-1-oxopropyl-(2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylique, sel de L-arginine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{32}N_2O_5$, $C_6H_{14}N_4O_2$
542.67 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanchâtre, le perindopril arginine est librement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans les heptanes.

pH de la solution :

| Concentration de la solution | pH |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Solution à 0,1 % de PEP dans l'eau | 7,79 à température ambiante |
| Solution à 2 % | 5,5 at 22 °C |

$pK_{a1} = 3,17 \pm 0,20$; $pK_a = 5,67 \pm 0,39$.

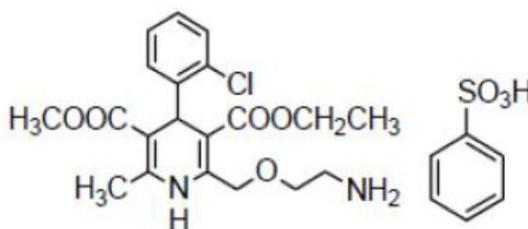
Amlodipine

Nom propre : Bésylate d'amlodipine

- Nom chimique :
1. Ester 5-méthylrique d'acide (\pm)-2-[(2-aminoéthoxy) méthyl] -4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridine dicarboxylique, Benzènesulfonique.
 2. Le sel d'acide (\pm) -2 - [(2-aminoéthoxy) méthyl] -4- (2-chlorophényl) -3-éthoxycarbonyl-5-méthoxycarbonyl-6-méthyl-1,4-dihydropyridine, benzènesulfonique;
 3. 3,5-pyridinecarboxylique, l'ester méthylique d'acide 2 - [(2-aminoéthoxy) méthyl] -4- (2-chlorophényl) -1,4-dihydro-6-méthyl-, 3-éthyle, Monobenzènesulfonate;
 4. benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl (\pm)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)- 1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate
 5. benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl(4RS)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]- 4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, $C_6H_5SO_3H$
567,1 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le besylate d'amlodipine est une poudre blanche ou presque blanche.
Le besylate d'amlodipine est soluble dans l'eau.
Point de fusion= 202 °C.
pKa = 8,6

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Étude CL2-005

Dans cette étude factorielle à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, d'une durée de 8 semaines, 1581 patients atteints d'hypertension essentielle non compliquée légère à modérée (c.-à-d. absence de risque cardiovasculaire élevé et de lésions aux organes cibles, pression artérielle diastolique [PAD] en décubitus ≥ 95 mm Hg et < 110 mm Hg et pression artérielle systolique [PAS] en décubitus ≥ 150 mm Hg et < 180 mm Hg, PAS/PAD moyenne au départ : 161/101 mm Hg) ont reçu les traitements suivants : perindopril arginine à 3,5 mg/amlopidine à 2,5 mg, perindopril arginine à 3,5 mg, perindopril arginine à 5 mg, amlopidine à 2,5 mg, amlopidine à 5 mg ou placebo. L'âge moyen des patients était de 52 ans, et la plupart d'entre eux (86,7 %) avaient moins de 65 ans; 47 % étaient des hommes, 98,6 % étaient de race blanche et 1,1 %, de race noire, et l'IMC moyen des sujets s'élevait à 26,8 kg/m². Le temps moyen écoulé depuis l'établissement du diagnostic d'hypertension était de 4 ans et 8 mois. Parmi les patients, 965 (39 %) n'avaient jamais été traités pour l'hypertension avant la sélection. Aucun des patients de l'étude n'avait d'antécédents de diabète.

Tableau 6 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients et du plan de l'étude CL2-005

| N°d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|----------------|--|--|--|---------------------|-----------|
| CL2-005 | Étude factorielle multicentrique de phases 2/3, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et avec groupes parallèles | Administration par voie orale de : PERa à 3,5 mg/AML à 2,5 mg, Placebo, PERa à 3,5 mg, AML à 2,5 mg PERa à 5 mg AML à 5 mg Durée du traitement : 8 semaines | Total : 1581 248 250 273 274 272 264 | 51,7 ± 11,4 | 46,7/53,3 |

AML : Amlodipine; F : Femme; M : Homme; PERa : Perindopril arginine; É-T : Écart-type

Étude PATH

La teneur la plus élevée de l'association perindopril arginine/amlopidine (14 mg/10 mg) a été

évaluée dans le cadre d'une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par traitement actif, auprès de patients hypertendus (PAD moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 115 mm Hg, PAS moyenne en position assise < 180 mm Hg; PAS/PAD moyenne au départ, 158/101 mm Hg).

Au total, 837 patients hypertendus américains ont reçu les traitements suivants : perindopril arginine à 14 mg/amlodipine à 10 mg (n = 271), perindopril erbumine à 16 mg (n = 274, correspondant à 20 mg de perindopril arginine) ou amlodipine à 10 mg (n = 275) une fois par jour pendant 6 semaines. L'âge moyen des patients était de 51 ans, et la plupart d'entre eux (92,8 %) avaient moins de 65 ans; 51 % des patients étaient des hommes, 34 % étaient de race noire et 20 % présentaient un diabète de type 2. Une grande partie de la population était obèse (IMC moyen : 33,1 kg/m²). Parmi les patients, 270 (32 %) n'avaient jamais été traités pour l'hypertension avant la sélection. Les patients atteints d'insuffisance rénale n'étaient pas autorisés à participer à cette étude.

Tableau 7- Résumé des caractéristiques démographiques des patients et du plan de l'étude PATH

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|-------------|--|---|--------------------------------|---------------------|-------------|
| PATH | Étude multicentrique de phase 3, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par traitement actif et avec groupes parallèles | Administration par voie orale de : PERa à 14 mg/AML à 10 mg PERe à 16 mg AML à 10 mg Durée du traitement : 6 semaines | Total 837 279 278 280 | 51,2 ± 9,7 | 51,4 / 48,6 |

AML : Amlodipine; F : Femme; M : Homme; PERa : Perindopril arginine; PERe : Perindopril erbumine; É-T : Écart-type

Étude CL2-005

L'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg s'est révélée supérieure au placebo pour réduire la PAS/PAD (différence estimative dans la variation entre la valeur de départ et la dernière valeur de l'étude était de -7,2/-4,1 mm Hg, $p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Le taux de maîtrise de la PA (PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg) à l'emploi de l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg était supérieur à celui observé avec le placebo (43,5 % vs 26,6 %, $p < 0,001$).

L'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg s'est révélée supérieure au perindopril à

3,5 mg et à l'amlodipine à 2,5 mg administrés séparément pour abaisser la PAS/PAD (différence estimative dans la variation entre les deux traitements sur le plan de la baisse de la PAS/PAD : -5,0/-3,6 mm Hg et -5,2/-3,0 mm Hg, comparativement au perindopril à 3,5 mg et à l'amlodipine à 2,5 mg, respectivement, $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons).

Le résumé des résultats est présenté aux [Tableaux 8](#) et [9](#).

Tableau 8 – Étude CL2-005 – PAS – Supériorité de l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg comparativement au placebo, au perindopril à 3,5 mg et à l'amlodipine à 2,5 mg

| PAS en décubitus (mm Hg) Moyenne \pm É-T | Per 3,5/Aml 2,5 N=246 | Placebo N=248 | Per 3,5 N=268 | Aml 2,5 N=270 |
|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Valeur de départ | 161,8 \pm 7,5 | 161,0 \pm 7,4 | 161,4 \pm 7,7 | 161,2 \pm 7,6 |
| Valeur à la fin de l'étude* | 139,9 \pm 13,8 | 146,7 \pm 15,4 | 145,1 \pm 16,5 | 145,1 \pm 15,5 |
| Variation par rapport à la valeur initiale | -22,0 \pm 14,0 | -14,2 \pm 16,1 | -16,3 \pm 17,0 | -16,0 \pm 15,3 |
| Différence estimative ⁽¹⁾ | | -7,22 | -5,01 | -5,20 |
| [IC à 95 %] ⁽²⁾ | | [-9,60 à -4,84] | [-7,35 à -2,67] | [-7,53 à -2,87] |
| Valeur p ⁽³⁾ | | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |

Tableau 9 – Étude CL2-005 – PAD – Supériorité de l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg comparativement au placebo, au perindopril à 3,5 mg et à l'amlodipine à 2,5 mg

| PAD en décubitus (mm Hg) Moyenne \pm É-T | Per 3,5/Aml 2,5 N=246 | Placebo N=248 | Per 3,5 N=268 | Aml 2,5 N=270 |
|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Valeur de départ | 100,7 \pm 4,0 | 100,5 \pm 3,9 | 100,7 \pm 4,0 | 100,6 \pm 4,0 |
| Valeur à la fin de l'étude* | 87,1 \pm 9,0 | 91,2 \pm 9,2 | 91,0 \pm 10,1 | 90,3 \pm 9,8 |
| Variation par rapport au départ | -13,6 \pm 9,2 | -9,3 \pm 9,2 | -9,7 \pm 9,9 | -10,3 \pm 9,7 |
| Différence estimative ⁽¹⁾ | | -4,12 | -3,64 | -2,97 |
| [IC à 95 %] ⁽²⁾ | | [-5,63 à -2,61] | [-5,12 à -2,16] | [-4,45 à -1,49] |
| Valeur p ⁽³⁾ | | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |

Tests de supériorité de l'association per à 3,5 mg/aml à 2,5 mg comparativement au traitement de référence (placebo, per à 3,5 mg, aml à 2,5 mg); taux d'erreur de type I (valeur unilatérale) : 0,025

(1) Estimation de la différence entre la valeur de départ et la moyenne corrigée pour les groupes de traitement selon le centre : association per à 3,5 mg/aml à 2,5 mg moins le traitement de référence.

(2) Intervalle de confiance à 95 % de l'estimation.

(3) Modèle linéaire général; la valeur de départ était la covariable et le centre, le facteur aléatoire.

* Pour les patients dont la dernière valeur pendant l'étude a été obtenue alors qu'ils n'étaient plus traités, mais pour lesquels des valeurs pendant l'étude étaient disponibles alors qu'ils étaient sous traitement, on a tenu compte de la dernière valeur obtenue alors qu'ils étaient sous traitement.
Aml : Amlodipine; IC : Intervalle de confiance; PER : Perindopril; PAD : Pression Artérielle Diastolique; É-T : Écart-type

L'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg s'est révélée non inférieure au perindopril à 5 mg et à l'amlodipine à 5 mg administrés séparément pour réduire la PAS/PAD : la différence estimative entre les traitements sur le plan de la réduction de la PAS/PAD se chiffrait à -2,8/-2,6 mm Hg, comparativement au perindopril à 5 mg ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons) et à -0,3/-0,8 mm Hg, comparativement à l'amlodipine à 5 mg ($p \leq 0,003$ pour toutes les comparaisons). Les résultats sont résumés aux [Tableaux 10](#) et [11](#).

L'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg a produit un meilleur taux de maîtrise de la PA que le perindopril à 5 mg (43,5 % vs 33,3 %, $p = 0,018$, IC à 95 % : [1,8 à 18,5]) et une tendance à un meilleur taux de maîtrise que l'amlodipine à 5 mg (43,5 % vs 37,9 %, $p = 0,202$, IC à 95 % : [-3,0 à 14,1]).

Tableau 10 – Étude CL2-005 – PAS – Non-infériorité de l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg comparativement au perindopril à 5 mg et à l'amlodipine à 5 mg

| PAS en décubitus (mm Hg) Moyenne ± É-T | Per 3,5/Aml 2,5 N=246 | Per 5 N=270 | Aml 5 N=261 |
|---|--------------------------|-----------------|----------------|
| Valeur de départ | 161,8 ± 7,5 | 160,7 ± 7,3 | 162,3 ± 7,5 |
| Valeur à la fin de l'étude* | 139,9 ± 13,8 | 142,5 ± 15,0 | 140,5 ± 14,3 |
| Variation par rapport au départ | -22,0 ± 14,0 | -18,2 ± 14,8 | -21,8 ± 15,4 |
| Différence estimative ⁽¹⁾ | | -2,78 | -0,29 |
| [IC à 95 %] ⁽²⁾ | | [-5,11 à -0,45] | [-2,64 à 2,06] |
| Valeur p ⁽³⁾ | | $p < 0,001$ | $p = 0,003$ |

Aml : Amlodipine; IC : Intervalle de confiance; Per: Perindopril; PAS : Pression Artérielle Systolique; É-T : Écart-type

Tableau 11 – Étude CL2-005 – PAD – Non-infériorité de l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg comparativement au perindopril à 5 mg et à l'amlodipine à 5 mg

| PAS en décubitus (mm Hg) Moyenne ± É-T | Per 3,5/Aml 2,5 N=246 | Per 5 N=270 | Aml 5 N=261 |
|---|--------------------------|-----------------|----------------|
| Valeur de départ | 100,7 ± 4,0 | 100,1 ± 4,1 | 100,6 ± 4,0 |
| Valeur à la fin de l'étude* | 87,1 ± 9,0 | 89,6 ± 9,9 | 88,0 ± 8,7 |
| Variation par rapport au départ | -13,6 ± 9,2 | -10,5 ± 9,7 | -12,6 ± 8,9 |
| Différence estimative ⁽¹⁾ | | -2,59 | -0,76 |
| [IC à 95 %] ⁽²⁾ | | [-4,07 à -1,11] | [-2,25 à 0,73] |

| PAS en décubitus (mm Hg) Moyenne ± É-T | Per 3,5/Aml 2,5 N=246 | Per 5 N=270 | Aml 5 N=261 |
|---|--------------------------|----------------|----------------|
| Valeur $p^{(3)}$ | | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |

Tests de non-infériorité de l'association per à 3,5 mg/aml à 2,5 mg comparativement au traitement de référence (per à 5 mg, aml à 5 mg); limite de non-infériorité: 2 mmHg pour PAD-3 mmHg pour PAS, taux d'erreur de type I (valeur unilatérale) : 0,025

(1) Estimation de la différence entre la valeur de départ et la moyenne corrigée pour les groupes de traitement selon le centre : association per à 3,5 mg/aml à 2,5 mg moins le traitement de référence.

(2) Intervalle de confiance à 95 % de l'estimation.

(3) Modèle linéaire général; la valeur de départ était la covariable et le centre, le facteur aléatoire.

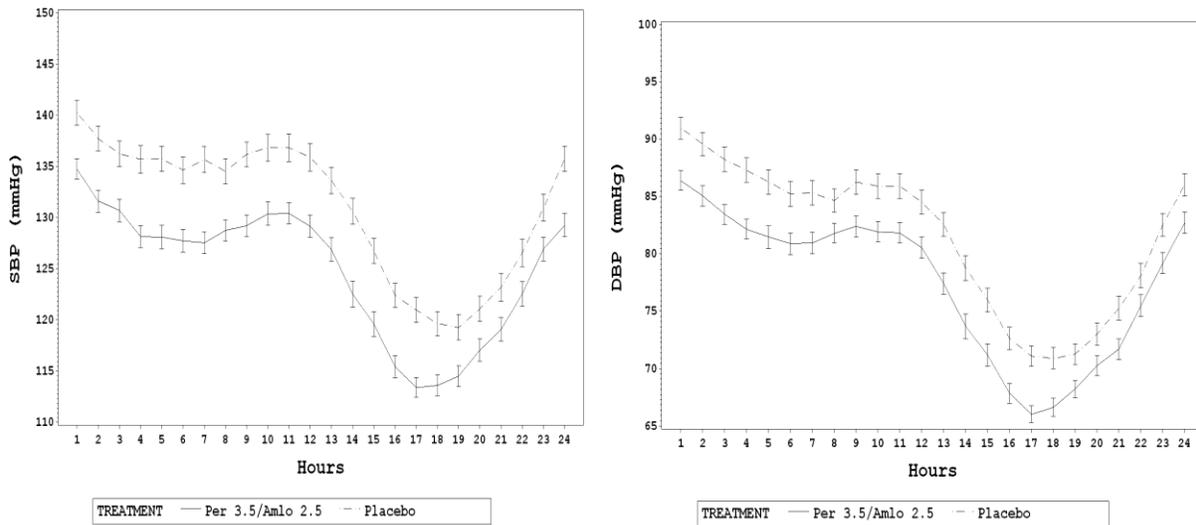
* Pour les patients dont la dernière valeur pendant l'étude a été obtenue alors qu'ils n'étaient plus traités, mais pour lesquels des valeurs pendant l'étude étaient disponibles alors qu'ils étaient sous traitement, on a tenu compte de la dernière valeur obtenue alors qu'ils étaient sous traitement.

Aml : Amlodipine; IC : Intervalle de confiance; PER : Perindopril; PAD : Pression Artérielle Diastolique; É-T : Écart- type

Dans la sous-étude sur le monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), 1297 patients (sur les 1581 patients de l'étude CL2-005 répartis aléatoirement) ont été évalués. Les résultats de cette sous- étude concordaient avec ceux de l'étude principale. L'effet antihypertenseur (sur la PAS et la PAD) sur 24 heures a été statistiquement plus important avec l'association perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg par rapport au placebo, au perindopril à 3,5 mg, au perindopril à 5 mg et à l'amlodipine à 2,5 mg, et comparable à celui obtenu avec l'amlodipine à 5 mg.

La [Figure 1](#) ci-dessous illustre l'efficacité de l'association à dose fixe perindopril à 3,5 mg/amlodipine à 2,5 mg par rapport au placebo pendant une période de 24 heures, à la semaine 8.

Figure 1 – Étude CL2-005 – MAPA – Moyennes horaires de la PAS/PAD (mm Hg) à la semaine 8 (N = 1073)



Étude PATH

Le traitement par l'association à dose fixe de perindopril arginine à 14 mg/amlopidine à 10 mg a produit des réductions moyennes de la pression artérielle de 22,8/15,4 mm Hg (PAS/PAD), comparativement à 18,8/12,9 mm Hg pour l'amlopidine à 10 mg et à 12,7/9,1 mm Hg pour le perindopril erbumine à 16 mg (correspondant à 20 mg de perindopril arginine). Le traitement par l'association perindopril arginine à 14 mg/amlopidine à 10 mg a entraîné des réductions significativement et cliniquement plus marquées de la PAS (-4,0 mm Hg vs l'amlopidine à 10 mg et -10,1 mm Hg vs le perindopril erbumine à 16 mg) et de la PAD (-2,5 mm Hg vs l'amlopidine à 10 mg et -6,3 mm Hg vs le perindopril erbumine à 16 mg) ($p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement) et des taux de maîtrise significativement plus élevés (51 %) (définition de la maîtrise : PAS/PAD < 140/90 mm Hg chez les non-diabétiques et < 130/80 mm Hg chez les diabétiques) comparativement à l'amlopidine à 10 mg (37 %, $p = 0,001$) et au perindopril erbumine à 16 mg (26 %, $p < 0,001$).

Les résultats sont résumés aux [Tableaux 12](#) et [13](#).

Tableau 12 – Étude PATH – Variation de la pression artérielle systolique (mm Hg) par rapport aux valeurs de départ

| TAS | PERa 14/Aml 10 (N=271) | PERe 16 (N=274) | Aml 10 (N=275) |
|---|---------------------------|--------------------|-------------------|
| Valeur de départ (moyenne \pm É-T) | 157,5 \pm 11,9 | 157,5 \pm 11,4 | 158,0 \pm 11,8 |
| Valeur au jour 42 (moyenne \pm É-T) | 134,1 \pm 13,5 | 144,1 \pm 15,7 | 138,4 \pm 13,4 |
| Variation par rapport au départ (moyenne [MMC] \pm erreur-type) * | -22,8 \pm 0,98 | -12,7 \pm 0,98 | -18,8 \pm 0,98 |
| Différence (vs PERa à 14 mg/aml à 10 mg) | | -10,1 | -3,9 |

| TAS | PERa 14/Aml 10 (N=271) | PERe 16 (N=274) | Aml 10 (N=275) |
|-----------|---------------------------|--------------------|-------------------|
| IC à 95 % | | [-12,6 à -7,6] | [-6,4 à -1,5] |
| Valeur p | | <0,0001 | 0,0017 |

*La variation calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés était basée sur l'analyse d'un modèle de covariance, en tenant compte du traitement, de la pression artérielle diastolique au départ, du statut à l'égard du diabète de type 2 et de la race.

Aml : Amlodipine; IC : intervalle de confiance; MMC = méthode des moindres carrés; PERa : Perindopril arginine; PERe : Perindopril erbumine; PAS : Tension Artérielle moyenne Systolique; É-T : Écart-type

Tableau 13– Étude PATH – Variation de la pression artérielle diastolique (mm Hg) par rapport aux valeurs de départ

| TAD | PERa 14/Aml 10 (N=271) | PERe 16 (N=274) | Aml 10 (N=275) |
|---|---------------------------|--------------------|-------------------|
| Valeur de départ (moyenne ± É-T) | 100,6 ± 4.6 | 100,8 ± 4,9 | 100,5 ± 4,8 |
| Valeur au jour 42 (moyenne ± É-T) | 85,0 ± 8.6 | 91,4 ± 9,7 | 87,2 ± 8,4 |
| Variation par rapport au départ (moyenne [MMC] ± erreur-type) * | -15,4 ± 0.56 | -9,1 ± 0,56 | -12,9 ± 0,56 |
| Différence (vs PERa à 14 mg/aml à 10 mg) | | -6,3 | -2,5 |
| IC à 95 % | | [-7,67 à -4,9] | [-3,9 à -1,1] |
| Valeur p | | <0,0001 | 0,0005 |

*La variation calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés était basée sur l'analyse d'un modèle de covariance, en tenant compte du traitement, de la pression artérielle diastolique au départ, du statut à l'égard du diabète de type 2 et de la race.

Aml : Amlodipine; IC : intervalle de confiance; MMC = méthode des moindres carrés; PERa : Perindopril arginine; PERe : Perindopril erbumine; TAD : Tension Artérielle moyenne Diastolique; É-T : Écart-type

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude randomisée, à dose unique, aveugle, à double voie, de biodisponibilité comparative a été menée dans des conditions de jeûne, chez des volontaires asiatiques en bonne santé de 20 à 42 ans (N = 22). Le taux et l'étendue de l'absorption du perindopril et de l'amlodipine ont été mesurés et comparés à la suite d'une dose orale unique (comprimé 1 x 14/10 mg) d' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (Perindopril arginine et Amlodipine Besylate) 14/10 mg table (Apotex Inc.) et VIACORAM® (Perindopril arginine et Amylodipine besylate) 14/10 mg comprimé (Servier Canada Inc.). Les résultats des données mesurées dans 20 sujets sont résumés dans les tableaux suivants.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE: DONNÉES PERINDOPRIL

| Perindopril (1 x 14 mg perindopril arginine/ 10 mg amlodipine besylate) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| AUC _T (ng•h/mL) | 125,36 127,50 (19,2) | 134,16 136,83 (21,5) | 93,4 | 87,1 – 100,3 |
| AUC _I (ng•h/mL) | 126,50 128,633 (19,1) | 135,30 137,957 (21,4) | 93,5 | 87,2 – 100,2 |
| C _{max} (ng/mL) | 97,97 102,842 (32,1) | 87,38 93,652 (36,6) | 112,1 | 92,9 – 135,3 |
| T _{max} [§] (h) | 0,71 (48,1) | 0,92 (58,6) | | |
| T _{1/2} [§] (h) | 1,07 (34,0) | 1,03 (23,0) | | |
| * APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (Perindopril arginine et amlodipine Besylate) en comprimés à 14 / 10 mg (Apotex Inc.). | | | | |
| † VIACORAM® (Perindopril arginine et amlodipine Besylate) 14 /10 mg comprimés (Servier Canada Inc.) ont été achetés au Canada. | | | | |
| § Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement. | | | | |

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE : DONNÉES AMLODIPINES

| Amlodipine (1 x 14 mg perindopril arginine/ 10 mg amlodipine besylate) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| AUC ₀₋₇₂ (ng•h/mL) | 355,10 360,69 (18,1) | 348,11 351,71 (14,6) | 102,0 | 98,5 – 105,6 |
| AUC _I (ng•h/mL) | 634,04 650,01 (24,9) | 636,10 653,62 (26,2) | 99,7 | 92,1 – 107,9 |

| Amlodipine (1 x 14 mg perindopril arginine/ 10 mg amlodipine besylate) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|---|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| C _{max} (ng/mL) | 7,97 8,14 (21,0) | 7,70 7,86 (20,7) | 103,5 | 98,6 – 108,8 |
| T _{max} [§] (h) | 10,05 (64,2) | 9,25 (28,3) | | |
| T _{1/2} [§] (h) | 60,45 (25,2) | 63,87 (30,3) | | |
| * APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (Perindopril arginine et amlodipine Besylate) en comprimés à 14 / 10 mg (Apotex Inc.). | | | | |
| † VIACORAM® (Perindopril arginine et amlodipine Besylate) 14 /10 mg comprimés (Servier Canada Inc.) ont été achetés au Canada. | | | | |
| § Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement. | | | | |

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Perindopril arginine

L'évaluation toxicologique du perindopril arginine est fondée sur le profil toxicologique global du sel d'erbumine du perindopril. Aucune étude de cancérogénicité, et de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec le perindopril arginine.

Toxicologie générale :

Études de toxicité chronique

L'administration répétée par voie orale (gavage) du sel d'arginine du perindopril pendant 4 semaines à des rats Wistar et à des chiens Beagle n'a entraîné aucune toxicité inattendue par rapport aux effets connus du sel d'erbumine du perindopril.

Cancérogénicité :

Aucune indication de cancérogénicité n'a été observée au cours de deux études de 104 semaines sur des souris B₆C₃F₁ et des rats Fischer 344 traités par le perindopril erbumine à des doses ≤6 fois la maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Génotoxicité :

Le potentiel génotoxique du perindopril arginine a été évalué lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*, présentés dans les tableaux suivants.

In vitro

| Test | Concentration (mcg d'acide libre de perindopril/boîte dePétri) | Conclusion |
|--|--|---|
| Détection de mutations réverses chez des souches de <i>Salmonella typhimurium</i> auxotrophes pour l'histidine et d' <i>Escherichia coli</i> auxotrophes pour le tryptophane (test d'Ames) | | |
| <i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA1537 et TA98) et <i>Escherichia coli</i> (WP2 [pKM101] et WP2 <i>uvrA</i> [pKM101]) | 50 150 500 1500 5000 en présence et en l'absence de mélange S9 | Aucune hausse significative, reproductible ou liée à la concentration du nombre de colonies, n'a été observée aux concentrations de perindopril arginine testées, quelle que soit la souche, avec ou sans activation métabolique par préincubation lors de l'étalement direct sur gélose. Dans les conditions de cette étude, le sel d'arginine du perindopril a été considéré comme dépourvu de potentiel mutagène. |
| Mutation du locus thymidine kinase (TK), test sur des cellules de lymphome de souris L5178Y | | |
| Cellules de lymphome de souris L5178Y | 0 112,5 225 450 900 1800 3685 en présence et en l'absence de S9 | Dans deux expériences indépendantes, en présence et en l'absence de S9 (enzymes microsomiques de foie de rat), le sel d'arginine du perindopril à des concentrations allant jusqu'à 10mM n'a induit aucune mutation au locus TK des cellules de lymphome de souris L5178Y. Dans les conditions de cette étude et dans ce système de test, on a conclu que le sel d'arginine du perindopril n'est pas mutagène, que ce soit en présence ou en l'absence de S9. |
| Induction d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains de culture | | |

| Test | Concentration (mcg d'acide libre de perindopril/boîte dePétri) | Conclusion |
|--|--|--|
| Lymphocytes primaires humains provenant du sang regroupé de trois volontaires masculins en bonne santé | 1887 2358 3685 en présence et en l'absence de S9 | On a conclu que le perindopril arginine induisait des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains de culture. En l'absence de S9, cet effet était provoqué uniquement par l'exposition prolongée au médicament. L'accumulation mitotique et les effets de la substance à l'étude sur la morphologie chromosomique faisaient en sorte qu'après une exposition prolongée (20 heures), on observait un raccourcissement des chromosomes, une accumulation mitotique et des aberrations chromosomiques. Dans ces cas, il a été impossible d'évaluer précisément la toxicité aux concentrations choisies pour l'analyse des aberrations chromosomiques. Ainsi, l'importance des données sur le plan biologique est difficile à évaluer. Il a été estimé qu'une sélection pertinente de concentrations à examiner pour déceler des aberrations chromosomiques n'a pas pu être effectuée pour cette phase de l'étude. |

In vivo

| Espèces (+ âge au début du traitement) | Nombre d'animaux | Voie d'administration | Concentration (mg d'acide libre de perindopril/kg) | Principales investigations | Conclusion |
|--|------------------|-----------------------|--|----------------------------|------------|
| Test cytogénétique sur des micronoyaux (moelle osseuse de souris) après administration orale | | | | | |

| Espèces (+ âge au début du traitement) | Nombre d'animaux | Voie d'administration | Concentration (mg d'acide libre de perindopril/kg) | Principales investigations | Conclusion |
|--|------------------------------|-----------------------|--|--|--|
| Souris/Swiss (OF1) (8 semaines) | 4 groupes de 6 à 12 par sexe | Orale (gavage) | 0 500 1000 2000 | Toxicité générale T _{aux} plasmatiques Acceptabilité de l'étude Évaluation de la génotoxicité | Aucune hausse statistiquement significative ou liée à la dose du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés n'a été observée chez les animaux ayant reçu du sel d'arginine du perindopril, comparativement aux témoins négatifs. Dans les conditions de cette étude, le sel d'arginine du perindopril était dépourvu de potentiel clastogène. |

Le test d'Ames, le test sur des cellules de lymphome chez les souris, le test d'aberrations chromosomiques et le test sur des micronoyaux de moelle osseuse en utilisant des doses ≤ 2000 mg d'acide libre de perindopril/kg n'ont révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène. Des aberrations chromosomiques ont été relevées lorsque des lymphocytes humains ont subi une exposition prolongée (20 h) à 1294 mcg d'acide libre de perindopril/mL. Cependant, le test a été considéré comme inapproprié, étant donné qu'il a été impossible d'évaluer précisément la toxicité. L'absence d'effet clastogène *in vitro* après une exposition plus prolongée (24 heures) à des concentrations plus élevées (≤ 3685 mcg d'acide libre de perindopril/mL) lors du test sur des cellules de lymphome de souris, associé à l'absence de potentiel clastogène *in vivo* après l'administration d'une dose unique ≤ 2000 mg d'acide libre de perindopril/kg, appuient le potentiel non génotoxique global du sel d'arginine du perindopril.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études de fertilité

Les études ont été menées en administrant le perindopril erbumine par voie orale. Dans le tableau ci-dessous, les doses ou concentrations indiquées sont exprimées sous forme de sel d'erbumine du perindopril.

| Espèces | Nombre d'animaux / groupe | Posologie mg/kg/jour | Voie d'administration | Information |
|---------------|---------------------------|---|-----------------------|--|
| Rats (Wistar) | 12 M + 24 F | 0; 1; 3; 10 M : de 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. F : de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au GR7 | PO | <p>Mâles : réduction de la croissance sans trouble de la fonction reproductrice. Le gain pondéral moyen comparativement au groupe témoin était de -30 %, -36 % et -35 % pour les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour, respectivement.</p> <p>Femelles: réduction de la croissance à l'emploi de la dose élevée. Durant le traitement avant l'accouplement, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -10 % à -26 %. Durant la période de gestation pendant laquelle le traitement a été administré, le gain de poids moyen comparativement au groupe témoin a été de -23 %, -21 % et -48 % dans les groupes à 1, 3 et 10 mg/kg/jour, respectivement.</p> <p>Réduction du nombre d'ovules produits dans les trois groupes. Le nombre moyen de corps jaunes a varié de 9,4 (-15 % comparativement au groupe témoin) à 10,0 (-9,9 %).</p> <p>Aucune anomalie n'a été rapportée relativement à la migration ovulaire, l'implantation et le développement embryonnaire et fœtal.</p> |
| Rats (Wistar) | 30 M + 30 F | 0; 1; 2; 4 M : de 80 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice F : de 14 jours avant | PO | <p>Les animaux ont présenté un retard de croissance.</p> <p>La fertilité des mâles (100 %, 93 % et 90 % dans les groupes à 1, 2, et 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 97 % dans le groupe témoin) et la libido des femelles ont été réduites aux doses moyennes et élevées (le pourcentage d'accouplement efficace des femelles reproductrices G0 dans les 2 groupes à plus</p> |

| Espèces | Nombre d'animaux / groupe | Posologie mg/kg/jour | Voie d'administration | Information |
|---------|---------------------------|---|-----------------------|---|
| | | l'accouplement jusqu'au GR20 ou jusqu'à la mise bas | | <p>fortes doses a été 0,97 et 0,93, respectivement, comparativement à 1,0 dans le groupe témoin).</p> <p>Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles. Les foetus des mères traitées avec la dose élevée ont présenté une incidence accrue de dilatation du bassin rénal (2,0 %, 2,5 % et 7,1 % dans les groupes à 1, 2 et 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe témoin) et de retard d'ossification du sternum (18 %, 20 %, 38 % dans les 3 groupes traités, respectivement), mais sans effet tératogène.</p> <p>Le taux de mortalité des petits du G₁ était supérieur à l'emploi de la dose la plus élevée (le taux de mortalité à la naissance n'a pas été affecté par le traitement; il était de 0 % dans les groupes à plus faibles doses et 1,7 % dans le groupe à forte dose, comparativement à 0 % pour les groupes témoins. Le taux de mortalité entre le J1 et le J21 de lactation a été de 0 %, 1,8 % et 5,4 % dans les groupes à 1, 2 et 4 mg/kg/jour, respectivement, comparativement à 3,6 % dans le groupe témoin), et ils ont présenté un retard de croissance et de développement physique. Ces changements n'ont pas affecté la capacité de reproduction de la génération G₁, la gestation des femelles G₁ et les caractéristiques des petits G₂.</p> |

GR (n) = n^e jour de gestation; G = génération; J = jour

Études de tératogénicité

Les études ont été menées en administrant le perindopril erbumine par voie orale. Les doses ou concentrations suivantes sont exprimées sous forme de sel d'erbumine du perindopril.

| Espèces | Nombre d'animaux/ groupe | Posologie (mg/kg/jour) | Voie d'administration | Information |
|-----------------------|---|--|-----------------------|---|
| Souris (NMRI) | De 31 à 37 F inséminées | 0; 1; 4,5; 20 de GR6 à GR15 | PO | À l'exclusion d'une légère baisse de poids (quoique non significative) des mères traitées par la dose élevée entre le 6 ^e et le 15 ^e jour de gestation (comparativement au groupe témoin : -14,9 %), aucune anomalie, et plus particulièrement, aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'a été observée. |
| Rats (Wistar) | 25 F traitées | 0; 1; 4; 16 de GR6 à GR7 | PO | <p>Mères : augmentation de la consommation d'eau (durant la première semaine de traitement, augmentation moyenne de +4,0, +5,0 et +3,9 g/jour pour les groupes à 1, 4 et 16 mg/kg/jour respectivement, soit +567 %, +733 % et +550 % comparativement au groupe témoin; durant la seconde semaine de traitement, l'augmentation de consommation d'eau était de +39 %, +42 % et +165 % comparativement au groupe témoin dans les 3 groupes traités, respectivement).</p> <p>Le développement intra-utérin des fœtus est demeuré inchangé, bien qu'il y ait eu une plus forte incidence d'hydronéphrose qui semblait être liée à la dose (2 cas à l'emploi des doses faibles et intermédiaires; 5 cas à l'emploi de la dose élevée) et un retard d'ossification dans le groupe à dose élevée seulement (c.-à-d. 11,5 %, 15,5 %, 21,1 % dans les 3 groupes traités, respectivement, comparativement à 11,6 % dans le groupe témoin). Aucun signe de tératogénicité.</p> |
| Lapines (New Zealand) | Contrôle C ₁ 18 F Contrôle C ₂ : 27 F Traités : | Eau sans NaCl : 0 Eau avec NaCl à 0,9 % : 0 0,5 | PO | Dans ces conditions, il n'y a pas eu de toxicité maternelle ni d'effet embryotoxique ou tératogénique sur les fœtus. Une légère augmentation des pertes post-implantation (c.-à-d. 21,2 % comparativement à 11 % dans le groupe |

| Espèces | Nombre d'animaux/ groupe | Posologie (mg/kg/jour) | Voie d'administration | Information |
|-----------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------|---|
| | 18 F 27 F 24 F | 1,5 5,0 De GR6 à GR18 | | témoin) a été observée. |
| Singes (macaques de Buffon) | 10 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes 12 F enceintes | 0 1 4 16 De GR 20 à GR 50 | PO | 2 animaux de chaque groupe sont morts suite à des épisodes de diarrhée. À la dose de 16 mg/kg, la toxicité maternelle a entraîné une baisse de la consommation d'eau (-45 % comparativement au groupe témoin) durant la période de traitement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus |

GR (n) = n^e jour de gestation

Aucun effet tératogène du perindopril n'a été révélé lors des études sur des rates, souris, lapines et macaques de Buffon gravides.

Amlodipine

Cancérogénicité :

Après avoir administré de l'amlodipine dans les aliments à des rats pendant une période ≤24 mois et à des souris à des doses ≤2,5 mg/kg/jour, aucun signe de cancérogenèse n'a été observé.

Association perindopril arginine/amlodipine

Toxicologie générale :

Le profil d'innocuité de l'association perindopril/amlodipine a été évalué sur des rats Wistar (n=10/sexe/groupe) ayant reçu pendant 13 semaines un gavage quotidien contenant 3,75 mg/2 mg, 7,5 mg /4 mg, 15 mg /8 mg, 15 mg /0 mg ou 0 mg /8 mg par kg de médicament. Dans cette étude, il n'y a eu aucune mortalité. À la fin de l'étude, on a relevé un poids corporel moyen inférieur chez les mâles ayant reçu l'amlodipine seule à raison de 8 mg/kg (-10 % p/r au groupe témoin, p < 0,01), ou en association avec le perindopril à 15 mg/kg (-7 % p/r au groupe témoin, non significatif).

On a constaté que le rapport entre le poids du cœur et le poids corporel était plus faible chez les mâles ayant reçu le perindopril en association avec l'amlodipine à des doses de 3,75 mg /2 mg, 7,5 mg /4 mg et 15 mg /8 mg/kg (-9 %, -11 % et -12 % par rapport au groupe témoin, respectivement, p < 0,01 pour toutes les comparaisons) ou en

monothérapie, à raison de 15 mg/kg (-14 % par rapport au groupe témoin, $p < 0,01$). Chez les femelles, un rapport plus faible entre le poids du cœur et le poids corporel a été observé uniquement à l'emploi du perindopril seul, à raison de 15 mg/kg (-8 % par rapport au groupe témoin, $p < 0,05$).

Ces anomalies isolées sont considérées comme d'importance mineure sur le plan toxicologique, compte tenu de la marge d'innocuité élevée de cette dose, d'environ 12 jusqu'à 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Aucune nouvelle toxicité sur les organes cibles ni aucun effet additif pertinent n'a été relevé pour l'association perindopril/amlodipine. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 7,5 mg /4 mg par kg de perindopril arginine/amlodipine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le perindopril arginine et l'amlodipine sont dotés de modes d'action complémentaires, ce qui pourrait expliquer leurs effets pharmacologiques synergiques potentiels. Le perindopril inhibe le système rénine- angiotensine, alors que l'amlodipine produit une dilatation artérielle périphérique, qui entraîne la stimulation de l'activité rénine plasmatique. Le perindopril inhibe également la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium par le tubule rénal proximal.

Perindopril

Études *in vitro* :

Il a été démontré que le perindopril est un inhibiteur de l'ECA, tant au niveau du plasma que des tissus. Le perindoprilate, la forme diacide du perindopril, a exercé une plus forte inhibition de l'activité de l'ECA que le perindopril ($IC_{50} = 2 \times 10^{-9}$ M et 800×10^{-9} M, respectivement).

Études *in vivo* :

Le mode d'action du perindopril a été établi dans le cadre de l'autorisation de mise en marché de COVERSYL® (perindopril erbumine). Une dose de 4 mg par jour de perindopril erbumine est équivalente à une dose de 5 mg par jour de perindopril arginine.

Suite à l'administration orale de perindopril à des rats normotendus (0,03 à 1 mg/kg) ou hypertendus (0,3 à 3 mg/kg), l'inhibition de l'ECA dans le plasma a été évaluée *in vivo* par la diminution de la réponse vasopressive à l'administration intraveineuse d'angiotensine I. Administré par voie orale à des chiens conscients, le perindopril a produit une réduction liée à la dose (34 % à 0,1 mg/kg, 60 % à 0,3 mg/kg et 92 % à 1 mg/kg) de la réponse vasopressive à l'angiotensine I (150 ng/kg par voie i.v.), mais n'a eu aucun effet sur la réponse à l'angiotensine II (100 ng/kg par voie i.v.). Chez les rats normotendus, l'inhibition maximale (≥ 90 %) de l'ECA plasmatique par le perindopril (1, 4 ou 8 mg/kg p.o.) a été obtenue une heure après l'administration, avec retour aux taux normaux 24 heures plus tard.

Après 4 semaines de traitement par voie orale (10 mg/kg) chez des rats spontanément

hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux, l'inhibition de l'enzyme de conversion a été surtout observée dans les reins (96 %), l'aorte (64 %), le cœur (52 %), les poumons (36 %) et le cerveau (26 %).

Chez l'homme, des doses orales uniques de perindopril (4 à 8 mg/jour) ont inhibé à 80 % l'activité de l'ECA plasmatique entre 2 et 8 heures après l'administration de la dose, et 40 à 60 % de l'inhibition a persisté 24 heures après l'administration de la dose. Des doses orales répétées de perindopril pendant 7 jours (4 à 8 mg/jour) ont confirmé son effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et ont démontré qu'il produit des diminutions parallèles de l'angiotensine II accompagnées d'augmentations significatives de l'activité de la rénine plasmatique.

Amlodipine

Activité cardiovasculaire *in vivo* :

Chez le chien anesthésié, l'amlodipine (25 à 1600 mcg/kg par voie i.v.) a exercé un puissant effet vasodilatateur sur les artères coronaires et les vaisseaux périphériques; les DE₅₀ pour abaisser les résistances coronarienne et vasculaire périphérique ont été de 103 et de 212 mcg/kg, respectivement. La baisse des résistances vasculaires était associée à une hausse correspondante du débit cardiaque, du débit coronarien, de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde. Le début d'action de l'amlodipine est lent; son effet sur la pression artérielle est minime et sa durée d'action est prolongée. À fortes doses seulement, c'est-à-dire à des doses supérieures à celles qui produisent une vasodilatation maximale, l'amlodipine a exercé un effet inotrope négatif léger et transitoire. Le médicament n'a pas eu d'effet indésirable sur la conduction auriculo-ventriculaire, tel qu'évalué par l'intervalle PR.

L'administration par voie orale d'amlodipine (0,5 à 2,0 mg/kg) à des chiens conscients a entraîné une baisse (max. de 78 %) liée à la dose de la résistance vasculaire générale ainsi qu'une hausse réflexe de la fréquence et du débit cardiaques, et de la contractilité du myocarde. L'effet maximal a été atteint beaucoup plus tard (3 à 5 h) qu'après l'administration parentérale (5 à 30 min), ce qui pourrait expliquer la faible diminution de la pression artérielle (variation maximale de 25 %) obtenue après l'administration orale.

Efficacité antihypertensive *in vivo* :

Après administration orale, l'amlodipine a entraîné une baisse liée à la dose de la pression artérielle chez des rats naturellement hypertendus (RNH). Cet effet antihypertenseur s'est exercé durant au moins 6 h après chacune des 3 doses administrées (1, 3 et 10 mg/kg). Chez de jeunes RNH, le taux d'apparition de l'hypertension a diminué de 60 % après une période de 12 semaines pendant laquelle on a administré de l'amlodipine dans les aliments à la dose de 8 mg/kg/jour. Chez des RNH matures ayant reçu de l'amlodipine durant 8 semaines, un effet antihypertenseur marqué s'est manifesté dès le 2^e jour, pour devenir maximal le 5^e jour. Cet effet s'est maintenu tout au long du traitement sans modification de la fréquence cardiaque. En outre, les animaux traités ont affiché une réduction légère mais statistiquement significative du poids ventriculaire et une élévation marquée de l'activité rénine plasmatique.

Chez des chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, l'administration orale de doses uniques d'amlodipine (0,25, 0,5 et 1 mg/kg) a entraîné des réductions de la pression artérielle liées à la dose, la réduction maximale étant atteinte 5 h après l'administration. Ces effets ont été associés à une hausse de la fréquence cardiaque reliée à la dose.

Chez des chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, dont la pression artérielle a été enregistrée de façon continue durant 24 heures, on a confirmé que l'amlodipine est dotée d'un début d'action lent et d'un effet antihypertenseur de longue durée.

Chez des chiens conscients atteints d'hypertension d'origine rénale, l'administration par voie orale d'amlodipine (0,025, 0,05 et 0,25 mg/kg/jour) durant 10 à 14 jours a entraîné une baisse progressive de la pression artérielle mesurée tous les jours au repos avant d'administrer le médicament. Elle s'est stabilisée après 4 à 5 jours. Les chiffres tensionnels minimaux atteints chaque jour ont été équivalents, et on n'a pas observé de tolérance. L'effet sur la fréquence cardiaque n'a pas été constant.

Pour des renseignements plus détaillés sur la pharmacologie de l'amlodipine, consulter la monographie de NORVASC.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. VIACORAM® (comprimés de perindopril arginine et d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 3,5 mg/2,5 mg, 7 mg/5 mg, 14 mg/10 mg), numéro de contrôle 275866, Monographie de produit, Servier Canada Inc. (24 octobre 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE

Comprimés de perindopril arginine et d'amlodipine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Administré pendant la grossesse, APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut provoquer des lésions ou même la mort du fœtus.
- Si vous constatez que vous êtes enceinte alors que vous prenez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, arrêtez le traitement et consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Pour quoi APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est-il utilisé ?

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est utilisé chez les adultes âgés de 18 à 65 ans pour traiter la **pression artérielle élevée** légère à modérée.

Comment APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE agit-il ?

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE contient 2 médicaments, le perindopril arginine et l'amlodipine. Ils agissent ensemble pour contrôler la pression artérielle.

- Le perindopril arginine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -PRIL ». Il agit en relaxant les vaisseaux sanguins de manière à faciliter le passage du sang.
- L'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques. Il agit également en relaxant les vaisseaux sanguins.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer de prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE de façon régulière, même

si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans consulter votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients contenus dans APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE?

Ingrédients médicinaux : perindopril arginine et amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 3,5 mg / 2,5 mg et 7 mg / 5 mg et 14 mg / 10 mg.

Ne usage pas APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE si :

- vous êtes allergique :
 - au perindopril
 - à l'amlodipine
 - à un autre inhibiteur de l'ECA
 - aux médicaments appelés dihydropyridines (un type de bloqueur des canaux calciques, également utilisé pour baisser la pression artérielle)
 - à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE (voir [Quels sont les ingrédients contenus dans APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE?](#))
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angio-œdème) se manifestant par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler :
 - après avoir pris un autre inhibiteur de l'ECA
 - en l'absence de cause connue (angio-œdème idiopathique)
- vous avez reçu un diagnostic d'angio-œdème héréditaire (un risque augmenté de faire une réaction allergique qui se transmet dans les familles)
- vous prenez un médicament contre l'insuffisance cardiaque qui contient du sacubitril / valsartan. Lorsqu' APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE est administré avec du sacubitril / valsartan, le risque de réaction allergique grave (angio-œdème) est accru. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril / valsartan avant de commencer à prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE
- vous avez des problèmes de reins, notamment :
 - un rétrécissement des vaisseaux sanguins dans un rein ou dans les deux reins (sténose de l'artère rénale)
 - vous êtes sous dialyse ou recevez tout autre type de filtration sanguine. Selon la machine utilisée, APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE pourrait ne pas vous convenir
- vous prenez déjà un médicament antihypertenseur (qui abaisse la pression artérielle)

- contenant de l'aliskirène, et êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins
- vous avez des problèmes de cœur, notamment :
 - une sténose aortique, un rétrécissement de la valve aortique
 - des problèmes liés au muscle cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique)
 - une insuffisance cardiaque
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE durant la grossesse peut être néfaste, voire mortelle, pour votre bébé.
- vous allaitez. APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE passe dans le lait maternel

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes allergique à un médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle, quel qu'il soit
- vous êtes d'origine africaine
- vous présentez une augmentation sévère de la pression artérielle (crise hypertensive)
- vous avez une pression artérielle basse
- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments ci-dessous :
 - autres médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, tels que :
 - l'aliskirène
 - un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -SARTAN »
 - d'autres inhibiteurs de l'ECA
 - anticancéreux ou médicaments utilisés pour la prévention du rejet d'organe après une transplantation (p. ex. temsirolimus, évérolimus, sirolimus et ciclosporine)
 - médicaments appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS), utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation
 - médicaments utilisés pour maîtriser le diabète (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP- IV]). On reconnaît les DPP-IV au nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par « -GLIPTINE »
 - médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. sacubitril) pour traiter l'insuffisance cardiaque
 - allopurinol, utilisé pour traiter la goutte
 - procainamide, utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers
- vous êtes diabétique, ou avez des problèmes de cœur, de foie ou de reins (y compris si vous avez subi une transplantation rénale)
- vous êtes sous dialyse
- vous êtes déshydraté(e), ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs
- vous êtes à risque de voir augmenter votre taux sanguin de potassium (hyperkaliémie), ce qui peut être grave et peut survenir si vous prenez :
 - des succédanés du sel contenant du potassium

- des suppléments de potassium
- un type de comprimés pour éliminer l'eau (diurétique d'épargne potassique) qui favorise la rétention du potassium dans le corps
- d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans votre sang (p. ex. l'héparine [utilisée pour éclaircir le sang] et le triméthoprime ou le sulfaméthoxazole, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- vous suivez un régime restrictif en sel
- vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie auto-immune pouvant affecter de nombreuses parties du corps
- vous avez une maladie de peau connue sous le nom de « sclérodémie » ou « peau dure » (épaississement de la peau)
- vous avez récemment subi ou prévoyez subir une désensibilisation pour allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes
- vous présentez un état dans lequel votre corps libère en trop grande quantité une hormone appelée *aldostérone* dans votre sang (aldostéronisme primaire)
- vous êtes sous aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang)
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium)

Autres mises en garde à connaître :

APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut causer des effets secondaires graves, notamment ceux-ci :

- **Réaction allergique / angio-œdème** : Des réactions allergiques (angio-œdème) provoquant une enflure des tissus sous-cutanés (sous la peau), touchant parfois le visage et la gorge, sont survenues chez des personnes qui prenaient de perindopril arginine et d'amlodipine. Ces réactions peuvent survenir à n'importe quel moment au cours du traitement et peuvent mettre la vie en danger. Dans de très rares cas, ces réactions ont été mortelles. Si vous subissez une réaction allergique, cessez de prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- **Hypotension (basse pression artérielle)** : Vous pourriez avoir une sensation d'étourdissement ou de vertige :
 - durant les quelques jours qui suivent le début de votre traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE
 - lorsque votre dose est augmentée
 - lorsque vous faites de l'exercice
 - lorsque le climat est chaud
 Vous devriez vous étendre si cela se produit. Si vous perdez connaissance, cessez de prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, dont APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, peuvent causer :
 - une neutropénie / agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs)

- une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines)
- une anémie (faible nombre de globules rouges)
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :** APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE peut provoquer une baisse du taux de sucre dans le sang chez les patients :
 - atteints de diabète qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline
 - atteints de problème de reins

Vous devez surveiller étroitement votre glycémie, en particulier au cours de votre premier mois de traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.

Consultez le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#), ci-dessous, pour avoir plus d'information au sujet de ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Sensibilité accrue de la peau au soleil : Votre peau pourrait devenir sensible au soleil durant le traitement par APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Vous devez limiter votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements pour vous protéger du soleil lorsque vous sortez à l'extérieur. Si votre peau devient rouge et si elle démange après avoir été exposée au soleil, dites-le à votre professionnel de la santé.

Toux : Vous pourriez développer une toux sèche et persistante pendant que vous prenez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Cet effet disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE, ou lorsque votre dose est réduite. Si vous éprouvez ce symptôme, dites-le à votre professionnel de la santé.

Analyses de sang : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses de sang avant que vous preniez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE et au cours de votre traitement. Ces analyses permettent de vérifier :

- le taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans votre organisme
- le bon fonctionnement de votre foie ou de vos reins
- le taux de potassium dans votre sang.

Intervention chirurgicale : Avant de subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), assurez-vous de dire à votre professionnel de la santé que vous prenez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Votre pression artérielle peut baisser subitement lorsque vous êtes sous anesthésie générale.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une vigilance particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Des étourdissements, des maux de tête, de la fatigue, des nausées, de la lassitude ou un évanouissement peuvent survenir, en particulier après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les

produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE :

- les médicaments utilisés pour baisser la pression artérielle, notamment :
 - les diurétiques (comprimés pour « éliminer l'eau »)
 - les médicaments contenant de l'alisquirène
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
 - les autres inhibiteurs de l'ECA
 - les bloqueurs des canaux calciques
- les médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans votre sang, notamment :
 - les succédanés du sel contenant du potassium
 - les suppléments de potassium
 - les médicaments d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtèreène ou amiloride)
 - l'héparine, utilisée pour éclaircir le sang et prévenir les caillots
 - les médicaments qui agissent sur le système immunitaire (p. ex. la ciclosporine et le tacrolimus)
 - les autres médicaments pouvant augmenter le taux sérique de potassium (p. ex. les antibiotiques triméthoprimé et sulfaméthoxazole)
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, notamment :
 - l'insuline
 - la metformine et autres médicaments pris oralement
 - les agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV (p. ex. sitagliptine, linagliptine et saxagliptine)
- l'allopurinol, utilisé pour traiter la goutte
- le sulfate de dextran, utilisé pour traiter une hypotension (basse pression artérielle) mettant la vie en danger
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire
- les médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, tels que l'AAS, l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib
- les médicaments de la classe des vasodilatateurs, y compris les nitrates, telle la nitroglycérine, utilisés pour traiter la douleur à la poitrine
- le procaïnamide, utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale comme la dépression, l'anxiété et la schizophrénie, tels que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les antidépresseurs semblables à l'imipramine et les neuroleptiques
- les médicaments qui exercent un effet de suppression du système immunitaire, tels que la ciclosporine et le tacrolimus
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypotension (basse pression artérielle), l'état de choc et l'asthme, tels que l'éphédrine, la noradrénaline, l'adrénaline
- le baclofène, utilisé pour traiter la rigidité musculaire des maladies telles que la sclérose en plaques

- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la rifampicine, l'érythromycine, la clarithromycine
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne, la primidone
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (causées par des champignons), tels que l'itraconazole, le kétoconazole
- les alpha-bloquants utilisés pour traiter l'hypertrophie de la prostate, tels que la prazosine, l'alfuzosine, la doxazosine, la tamsulosine, la térazosine
- les corticostéroïdes utilisés pour traiter l'inflammation
- les sels d'or, particulièrement lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH/le sida, tels que le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir
- l'estramustine, utilisée pour traiter le cancer de la prostate
- le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression
- la simvastatine, utilisée pour abaisser le cholestérol
- le traitement des allergies aux abeilles et aux guêpes
- le tétracosactide, utilisé comme agent diagnostique
- les médicaments contenant un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (p. ex. le sacubitril), offert en association avec le valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque
- les médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de mTOR, utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés, tels que le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus
- le pamplemousse et le jus de pamplemousse.

Comment prendre APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE :

- Prenez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE :
 - exactement comme il vous l'a été prescrit
 - à la même heure chaque jour, de préférence **le matin** avant un repas
 - en avalant le comprimé entier avec de l'eau.

Dose habituelle :

Vous et votre professionnel de la santé déterminerez la dose qui vous convient le mieux, selon vos besoins.

Surdosage :

Un excès de liquide peut s'accumuler dans vos poumons (ceci s'appelle un oedème pulmonaire), provoquant un essoufflement. Cet effet peut se développer jusqu'à 24 à 48 heures après la prise d'APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-

PERINDOPRIL/AMLODIPINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- toux (souvent décrite comme sèche et irritante, généralement aggravée la nuit ou en position couchée)
- maux de tête
- douleur à l'estomac
- diarrhée, nausées
- changements dans l'élimination des selles
- changements de poids (gain ou perte)
- sécheresse de la bouche, goût anormal
- étourdissements, vertige (sensation de tête qui tourne)
- lassitude, fatigue, somnolence
- difficulté à dormir
- éruption cutanée, démangeaisons
- transpiration accrue
- bouffées de chaleur
- picotement de la peau, fourmillement et engourdissement
- douleur au dos, aux muscles et aux articulations

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Œdème (enflure des mains, des chevilles ou des pieds causée par une accumulation excessive de liquide dans le corps) : enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur | √ | | |
| FRÉQUENT | | | |
| Hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général | | √ | |
| Toux persistante | | √ | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Angio-œdème et réaction allergique grave : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du tube digestif provoquant des douleurs à l'estomac, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements | | | √ |
| Troubles sanguins : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe, apparition d'ecchymoses (bleus), saignement, faiblesse, apparition de petits points pourpres ou rouges sous la | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| peau | | | |
| Bronchospasme : difficulté à respirer et à tousser, serrement de la poitrine, respiration sifflante ou bruit de sifflement accompagnant la respiration | | | √ |
| Douleur à la poitrine | | √ | |
| Accident vasculaire cérébral (AVC) (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un même côté du corps, mal de tête soudain, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissement, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre | | | √ |
| Dépression (humeur triste qui perdure) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, culpabilité, regret, impuissance ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers | | √ | |
| Dysfonction érectile : incapacité d'avoir ou de maintenir une érection | √ | | |
| Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : soif accrue, mictions (évacuation de l'urine) fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue, fatigue | √ | | |
| Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissements, vertiges. Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout | √ | | |
| Problèmes de reins : changement de la fréquence des mictions (évacuation de l'urine), nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue | | √ | |
| Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ressentie comme une pression ou un serrement entre les deux omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, vertiges, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'être sur le | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| point de s'évanouir et possiblement battements de cœur irréguliers | | | |
| Palpitations (cœur qui bat rapidement ou très fort, ou qui palpite [flutter]) : battements de cœur sautés, trop rapides ou trop forts, flutter rapide | | √ | |
| Pemphigoïde/pemphigus : formation de cloques de différentes grosseurs sur la peau | | | √ |
| RARE | | | |
| Insuffisance rénale aiguë (problèmes de reins graves) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, évacuation de l'urine moins fréquente ou absente, gain de poids | | | √ |
| SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) : urines de couleur foncée, nausées, vomissements, crampes musculaires, confusion et crises (convulsions) | | √ | |
| Aggravation du psoriasis (maladie chronique de la peau) : formation de plaques rouges, prurigineuses (qui causent de la démangeaison) et écailleuses sur la peau | | √ | |
| TRÈS RARE | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | √ | |
| Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements de cœur accélérés, nausées et vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher | | | √ |
| Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (graves réactions cutanées) : toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeur, boursouffure et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou ganglions enflés, douleur articulaire, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée | | | √ |
| INCONNUE | | | |
| Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement, tremblements, mouvements involontaires du visage | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Phénomène de Raynaud (épisodes de réduction de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts ou les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piquûre ou de picotement, changement de la couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu | | √ | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette alvéolée ou le flacon.

Pour en savoir plus sur APO-PERINDOPRIL/AMLODIPINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9, Canada.

Dernière révision : 26 mai 2024