

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Périndopril.....	3,395 mg
Sous forme de périndopril arginine.....	5 mg
Amlodipine .....	10 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	13,870 mg

Pour un comprimé

Excipient : lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, en forme de carré gravé avec 5/10 sur une face et  sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec perindopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

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

Voie orale.

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

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

Si un changement de posologie est nécessaire, la dose de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

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

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

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé peut être administré chez les patients avec une Clcr  $\geq$  60ml/min, mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr < 60ml/min. Chez ces patients, une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée.

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

*Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2)*

La nécessité d'un ajustement posologique chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été établie, cependant PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé doit être administré avec prudence.

## Enfant et adolescent

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de perindopril et amlodipine, seuls ou en association, n'ont pas été établies.

### 4.3. Contre-indications

#### *Liées au perindopril*

- hypersensibilité au perindopril ou à tout autre IEC
- antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC,
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### *Liées à l'amlodipine*

- hypotension sévère,
- hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine,
- Etat de choc, incluant choc cardiogénique,
- Obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique),
- Angor instable (sauf angor de Prinzmetal),
- Insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant les 28 premiers jours).

#### *Liées à Perindopril arginine/Amlodipine*

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

Hypersensibilité à l'un des excipients.

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

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé.

#### **Liées au perindopril**

##### **Mises en garde spéciales**

##### *Hypersensibilité/Angio-œdème*

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

Dans de tels cas, PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas de localisation uniquement au niveau de la face et des lèvres, l'œdème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques pouvant être utilisés pour soulager les symptômes.

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

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

Un angio-œdème intestinal a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, non précédé d'angio-œdème facial et avec des taux de C-1 estérase normaux. Le diagnostic a été fait soit par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical. Les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC (voir rubrique 4.8).

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

Des patients prenant des IEC ont présenté rarement des réactions anaphylactoïdes pouvant être fatales, lors d'une aphérese des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque aphérese.

### *Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation*

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

### Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée.

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

### **Précautions d'emploi**

#### *Hypotension*

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais survient préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé pendant le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé. Les mêmes précautions sont nécessaires chez les patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le perindopril doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et une obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche telles qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

#### *Insuffisance rénale*

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée (voir rubrique 4.2).

Un contrôle périodique et régulier du potassium et de la créatinine est recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.8).

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

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

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Race*

Un taux plus important d'angio-oedème a été observé chez les patients de race noire.

Comme les autres IEC, l'efficacité du perindopril peut être moindre sur la diminution de la pression artérielle chez les patients de race noire, compte tenu de la plus grande prévalence de taux faibles de rénine dans cette population.

### *Toux*

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

### *Chirurgie /anesthésie*

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

### *Hyperkaliémie*

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont le perindopril. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtèrene, ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par ex : héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de perindopril et des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être utilisés avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5.).

### *Patients diabétiques*

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

### ***Liées à l'amlodipine***

### **Précautions d'emploi**

#### *Insuffisance hépatique*

Comme avec tous les antagonistes calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients ayant une dégradation de la fonction hépatique. L'amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence et un contrôle étroit des enzymes hépatiques doit être réalisé.

#### *Insuffisance cardiaque*

L'amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants cardiaques.

Dans une étude à long terme (PRAISE-2), contrôlée versus placebo, réalisée avec l'amlodipine, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV (Classification NYHA, New York Heart Association Classification), des cas rapportés d'œdème pulmonaire ont été observés avec l'amlodipine ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque versus placebo n'était cependant pas significative (voir rubrique 5.1).

## **Liées à Perindopril arginine/Amlodipine**

### **Précautions d'emploi**

#### *Excipients*

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une galactosémie congénitale, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce traitement.

#### *Interactions*

L'utilisation concomitante de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé avec du lithium, des diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium, ou avec le dantrolène n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Grossesse et allaitement*

L'utilisation de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ne doit pas être initié pendant la grossesse. Si une grossesse est projetée, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est considérée comme indispensable. Si une grossesse est confirmée, le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

### **Liées au perindopril**

#### **Associations déconseillées**

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

Les IEC diminuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent augmenter significativement la kaliémie et sont, par conséquent, déconseillés (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie avérée, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence et avec un contrôle fréquent de la kaliémie.

##### **+ Lithium**

Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et de sa toxicité (neurotoxicité sévère) ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante d'IEC. L'association de perindopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un contrôle attentif de la lithiémie est recommandé (voir rubrique 4.4).

##### **+ Estramustine**

Risque d'augmentation des effets indésirables tels qu'œdèmes angioneurotiques (angio-œdème).

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

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

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

##### **+ Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants)**

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez les diabétiques traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue d'épisodes hypoglycémiques est très rare (il y a probablement une amélioration de la tolérance au glucose ayant pour conséquence une diminution des besoins en insuline).

## Associations à prendre en compte

### + **Diurétiques**

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

### + **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

### + **Or**

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

## Liées à l'amlodipine

### Associations déconseillées

#### + **Dantrolène (perfusion)**

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont observés après administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. Par extrapolation, l'association de l'amlodipine et du dantrolène doit être évitée.

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

#### + **Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, Hypericum perforatum, agents anticonvulsivants comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne et la primidone)**

L'utilisation concomitante peut conduire à une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine par augmentation de son métabolisme hépatique. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec les inducteurs du CYP3A4 et la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

#### + **Inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole)**

L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration plasmatique de l'amlodipine, et par conséquent ses effets indésirables. Des précautions doivent être prises en cas d'association de l'amlodipine avec l'itraconazole ou le kétoconazole : la posologie de l'amlodipine doit être adaptée si nécessaire.

## Associations à prendre en compte

#### + **Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol)**

Risque d'hypotension, de défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition d'effets inotropes négatifs). Un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

### Autres associations

En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des anti-acides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), la cimétidine, des AINS, des antibiotiques et des hypoglycémifiants oraux.

En effet, des études d'interaction conduites avec certains médicaments, ont montré qu'ils ne modifiaient pas la pharmacocinétique de l'amlodipine :

L'utilisation concomitante de l'amlodipine et de la cimétidine ne modifie pas la pharmacocinétique de l'amlodipine.

Quand le sildénafil et l'amlodipine sont utilisés en association, chaque molécule exerce son activité antihypertensive propre.

Jus de pamplemousse : l'utilisation concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec l'administration d'une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amlodipine.

De plus, des études d'interaction conduites avec certains médicaments ont montré que l'amlodipine n'avait pas d'influence sur leurs paramètres pharmacocinétiques :

- atorvastatine : l'utilisation concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg d'atorvastatine n'entraîne pas de variation significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine.
- digoxine : l'utilisation concomitante d'amlodipine et de digoxine ne modifie pas les taux plasmatiques ou la clairance rénale de la digoxine chez le volontaire sain.
- warfarine : chez des volontaires sains de sexe masculin, l'utilisation concomitante de l'amlodipine ne modifie pas significativement l'effet de la warfarine sur les temps de prothrombine. L'utilisation concomitante d'amlodipine et de warfarine ne modifie pas les temps de prothrombine et de warfarine.
- ciclosporine : des études pharmacocinétiques avec la ciclosporine ont démontré que l'amlodipine n'altérait pas significativement la pharmacocinétique de la ciclosporine.

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

##### + **Baclofène**

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

#### Associations à prendre en compte

##### + **Antihypertenseurs (tels que bêta-bloquants) et vasodilatateurs**

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs du perindopril et de l'amlodipine. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs, peut provoquer une réduction plus importante de la pression artérielle, et doit par conséquent être considéré avec prudence.

##### + **Corticostéroïdes, tétracosactide**

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

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

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

##### + **Amifostine**

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

##### + **Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques**

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

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### Liées au perindopril

L'utilisation de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est contre-indiquée pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe aucune donnée épidémiologique concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. En cas de désir de grossesse, un traitement antihypertenseur alternatif avec un profil de sécurité d'emploi établi pendant la grossesse doit être proposé, sauf si la poursuite du traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est considérée comme indispensable.

Si une grossesse est confirmée, le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Une exposition à un IEC pendant les deuxième et troisième trimestres est connue pour induire une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligo-amnios, retard d'ossification de la voûte crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).



En cas d'exposition aux IEC pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.

Chez les enfants dont les mères ont reçu des IEC, la survenue d'une d'hypotension doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Liées à l'amlodipine**

Les données disponibles sur un nombre limité de grossesses exposées à l'amlodipine ou à d'autres inhibiteurs calciques n'indiquent aucun effet indésirable sur la santé du fœtus. Cependant, il existe un risque d'accouchement prolongé.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). Néanmoins, PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Si une grossesse est projetée ou confirmée, un traitement alternatif doit être initié dès que possible.

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est contre-indiqué pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.

S'il y a eu exposition aux IEC pendant le deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.

Chez les enfants exposés à un IEC in utero, la survenue d'une hypotension, d'une oligurie et d'une hyperkaliémie doit être étroitement surveillée.

### **Allaitement**

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de perindopril ou d'amlodipine, seuls ou en association, pendant l'allaitement. Par conséquent, l'utilisation de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

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

Les effets de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec perindopril ou amlodipine pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (( 1/10) ; fréquent ((1/100, <1/10) ; peu fréquent ((1/1000, <1/100), rare ((1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).



MedDRA Système-organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Perindopril
<b>Troubles sanguins et du système lymphatique</b>	Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Thrombocytopenie (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réaction allergique : Urticaire	Très rare	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperglycémie	Très rare	-
	Gain de poids	Peu fréquent	-
	Perte de poids	Peu fréquent	-
<b>Troubles psychiatriques</b>	Insomnie	Peu fréquent	-
	Changement d'humeur	Peu fréquent	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent
<b>Troubles du système nerveux</b>	Somnolence	Fréquent	-
	Etourdissements	Fréquent	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-
	Hypoesthésie	Peu fréquent	-
	Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent
	Hypertonie	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-
	Vertiges	-	Fréquent
	Confusion	-	Très rare
<b>Troubles oculaires</b>	Troubles de la vision	Peu fréquent	Fréquent

MedDRA Système- organe	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Perindopril
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations	Fréquent	-
	Syncope	Peu fréquent	-
	Douleur angineuse	Rare	-
	Angor	-	Très rare
	Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	Très rare	Très rare
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
<b>Troubles vasculaires</b>	Flush	Fréquent	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent
	Accident vasculaire cérébral, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Vascularite	Très rare	Très rare
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Dyspnée	Peu fréquent	Fréquent
	Rhinite	Peu fréquent	Très rare
	Toux	Très rare	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophile	-	Très rare
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Hyperplasie gingivale	Très rare	-
	Douleurs abdominales, nausées	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent
	Troubles du transit intestinal	Peu fréquent	-
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dysgeusie	-	Fréquent
	Déformation du goût	Peu fréquent	-
	Diarrhée , constipation	-	Fréquent
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Gastrite	Très rare	-
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Hépatite, jaunisse cholestatique	Très rare	-
	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	-	Très rare

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Perindopril
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Oedème de Quincke	Très rare	-
	Angio-oedème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)	-	Peu fréquent
	Erythème multiforme	Très rare	Très rare
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-
	Augmentation de la sudation	Peu fréquent	-
	Sudation	-	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent
	Rash	Peu fréquent	Fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-
Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux	Arthralgie, myalgie	Peu fréquent	-
	Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent
	Douleurs dorsales	Peu fréquent	-
Troubles du rein et des voies urinaires	Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare
Troubles des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème, oedème périphérique	Fréquent	-
	Fatigue	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-
	Asthénie	Peu fréquent	Fréquent
	Douleurs	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent	-
Paramètres biologiques	Elévation des enzymes hépatiques : ALAT, ASAT (principalement en relation avec une cholestase)	Très rare	-
	Elévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques	-	Rare
	Augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4)	-	Inconnu

## 4.9. Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant un surdosage de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé chez l'homme.

Pour l'amlodipine, l'expérience en matière de surdosage intentionnel chez l'homme est limitée. Un surdosage massif pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique entraînant une hypotension systémique marquée et probablement prolongée.

Toute hypotension consécutive à une intoxication aiguë par amlodipine nécessite une surveillance en unité de soins intensifs cardiologiques. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

L'amlodipine n'est pas dialysable.

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques, code ATC : (en cours d'attribution)

#### Perindopril

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

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

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

#### Hypertension

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

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

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

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

La diminution de la pression artérielle se produit rapidement. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient durant le premier mois de traitement, et se maintient sans échappement.

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

Perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

#### Patients avec maladie coronarienne stable

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

Douze mille deux cent dix huit (12218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous perindopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à perindopril arginine 10 mg) (n=6110) ou sous placebo (n=6108).

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

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

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

#### Amlodipine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients avaient au moins un facteur de risque de coronaropathie additionnel incluant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral > 6 mois ou d'une autre maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose (51,5 % au total), un diabète de type 2 (36,1 %), un HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), une hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiogramme ou échocardiographie (20,9 %), un tabagisme (21,9 %).

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

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le taux et le degré d'absorption du perindopril et de l'amlodipine contenus dans PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

### Perindopril

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

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

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

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

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

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

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

La clairance de dialyse du perindoprilate est de 70 ml/min.

Les cinétiques de perindopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de perindoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Amlodipine

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

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

Utilisation chez le sujet âgé : le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amlodipine est similaire chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. La posologie recommandée pour le sujet âgé n'est pas modifiée, mais la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.

Utilisation chez le patient insuffisant rénal : voir rubrique 4.2.

Utilisation chez le patient insuffisant hépatique : comme avec tous les antagonistes calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients insuffisants hépatiques.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

#### Perindopril

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

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

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

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

#### Amlodipine

Les études toxicologiques chez l'animal, de sécurité, de pharmacologie, de génotoxicité, de carcinogénicité, de fertilité, et de toxicité à doses répétées, n'ont pas révélé de risque spécifique pour l'homme. Les études toxicologiques de reproduction chez le rat ont montré un prolongement de la parturition et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), Silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470B).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés en pilulier en polypropylène équipé d'un réducteur de débit en polyéthylène de basse densité et un bouchon en polyéthylène de basse densité contenant un gel dessiccant.

Boîte de 1 pilulier de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimés.

Boîte de 2 piluliers de 28, 30 ou 50 comprimés.

Boîte de 3 piluliers de 30 comprimés.

Boîte de 4 piluliers de 30 comprimés.

Boîte de 10 piluliers de 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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



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

### **LES LABORATOIRES SERVIER**

22 RUE GARNIER

92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

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

- 385 807-7 ou 34009 385 807 7 8 : 5 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 808-3 ou 34009 385 808 3 9 : 7 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 810-8 ou 34009 385 810 8 9 : 10 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 811-4 ou 34009 385 811 4 0 : 14 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 812-0 ou 34009 385 812 0 1 : 20 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 813-7 ou 34009 385 813 7 9 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 814-3 ou 34009 385 814 3 0 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 816-6 ou 34009 385 816 6 9 50 comprimés en pilulier (Polypropylène)
- 385 817-2 ou 34009 385 817 2 0 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 2
- 385 818-9 ou 34009 385 818 9 8 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 2
- 385 819-5 ou 34009 385 819 5 9 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 3
- 572 848-5 ou 34009 572 848 5 5 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 2
- 572 849-1 ou 34009 572 849 1 6 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 4
- 572 851-6 ou 34009 572 851 6 6 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène); boîte de 10

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

[à compléter par le titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

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

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Boîte.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé**

Périndopril arginine/Amlodipine.

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Périndopril..... 3,395 mg  
Sous forme de périndopril arginine..... 5 mg  
Amlodipine ..... 10 mg  
Sous forme de bésilate d'amlodipine..... 13,870 mg

Pour un comprimé

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Boîte de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 et 500 comprimés.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Titulaire

#### **LES LABORATOIRES SERVIER**

22 RUE GARNIER

92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

### Exploitant

#### **LES LABORATOIRES SERVIER**

22 RUE GARNIER

92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

### Fabricant

#### **LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE**

905 ROUTE DE SARAN

45520 GIDY

FRANCE

ou

#### **SERVIER (IRELAND) INDUSTRIES LTD**

GOREY ROAD

ARKLOW – CO. WICKLOW

IRLANDE

ou

#### **ANPHARM PRZEDSIEBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.**

UL. ANNOPOL 6B

03-236 WARSAW

POLOGNE

## 12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Sans objet.

**Exploitant**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Pilulier.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé**

Périndopril arginine/Amlodipine.

Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 et 50 comprimés.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

#### PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé

Périndopril arginine/Amlodipine.

#### Encadré

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?
3. Comment prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique :

#### Indications thérapeutiques

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou dans le traitement de la maladie coronaire stable (une maladie où l'alimentation du cœur en sang est réduite ou bloquée).

Les patients qui prennent déjà séparément des comprimés de périndopril et d'amlodipine peuvent à la place recevoir un comprimé de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé qui contient les deux principes actifs.

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est une association de deux principes actifs, périndopril et amlodipine.

Périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Amlodipine est un antagoniste calcique (qui appartient à la classe des dihydropyridines). Ceux-ci agissent en dilatant et en décontractant les vaisseaux sanguins, facilitant ainsi le travail du cœur pour expulser le sang dans les vaisseaux.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.



## Contre-indications

### Ne prenez jamais PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au perindopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à l'amlopidine ou à tout autre dihydropyridine, ou à l'un des autres composants de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé,
- si vous allaitez (voir rubrique « Grossesse et Allaitement »),
- pendant les 6 derniers mois de grossesse (voir rubrique « Grossesse et Allaitement »),
- si vous avez déjà eu des symptômes tels que des sifflements respiratoires, un gonflement de la face ou de la langue, des démangeaisons intenses ou des éruptions cutanées sévères lors d'un traitement antérieur par IEC ou si un membre de votre famille a déjà eu ces symptômes quelles qu'en soient les circonstances (état appelé angio-œdème),
- si vous avez un choc cardiogénique (quand le cœur est incapable de fournir assez de sang à l'organisme), une sténose aortique (rétrécissement des principaux vaisseaux sanguins menant au cœur) ou une angine de poitrine instable (douleur thoracique pouvant apparaître au repos),
- si vous avez une hypotension sévère (pression artérielle très basse),
- si vous avez une insuffisance cardiaque après un infarctus aigu du myocarde, pendant les 28 premiers jours.

## Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

### Faites attention avec PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé :

Si vous êtes dans les cas suivants, prévenez votre médecin avant de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé :

- cardiomyopathie hypertrophique (maladie du muscle cardiaque) ou sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère menant le sang au rein),
- tout autre problème cardiaque,
- problèmes hépatiques,
- problèmes rénaux ou si vous êtes dialysé,
- maladie du collagène vasculaire (maladie du tissu conjonctif) comme un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie,
- diabète,
- si vous suivez un régime pauvre en sel ou si vous utilisez un substitut de sel contenant du potassium (un bon équilibre du potassium dans le sang est indispensable),
- si vous pensez être enceinte (ou projetez de l'être). PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandé en début de grossesse et peut nuire sérieusement au bébé après 3 mois de grossesse (voir rubrique "Grossesse et Allaitement").

Informez également votre médecin ou le personnel médical que vous prenez PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé si vous :

- devez subir une anesthésie générale et/ou une intervention chirurgicale importante,
- avez souffert récemment de diarrhées ou de vomissements,
- devez subir une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) (qui consiste à enlever du cholestérol de votre sang avec une machine),
- devez recevoir un traitement de désensibilisation pour réduire les effets d'une allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

## Interactions avec d'autres médicaments

### Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez éviter de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé avec:

- du lithium (utilisé pour traiter les troubles maniaques ou la dépression),
- l'estramustine (utilisé dans le traitement de certains types de cancer),
- des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtèrene), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium.

Le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé peut être affecté par d'autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin du fait de précautions d'emploi particulières :

- autres médicaments pour traiter l'hypertension, incluant les diurétiques (médicaments qui augmentent la quantité d'urine produite par les reins),
- anti-inflammatoires non-stéroïdiens (ex. : ibuprofène) pour soulager la douleur ou dose élevée d'aspirine,
- médicaments pour traiter le diabète (telle que l'insuline),
- médicaments pour traiter des troubles mentaux tels que dépression, anxiété, schizophrénie... (ex. : antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques),
- immunosuppresseurs (médicaments diminuant le mécanisme de défense de l'organisme) utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes ou suite à une transplantation chirurgicale (ex. : ciclosporine),
- allopurinol (pour le traitement de la goutte),
- procainamide (pour le traitement de battements cardiaques irréguliers),
- vasodilateurs incluant les dérivés nitrés (produits permettant de dilater les vaisseaux sanguins),
- héparine (médicament utilisé pour fluidifier le sang),
- éphédrine, noradrénaline ou adrénaline (traitements de l'hypotension artérielle, de l'état de choc ou de l'asthme)
- baclofène ou dantrolène (perfusion) utilisés pour traiter la raideur musculaire survenant notamment lors de scléroses multiples ; le dantrolène est aussi utilisé pour traiter l'hyperthermie maligne pendant une anesthésie (symptômes incluant une forte fièvre et une raideur musculaire),
- certains antibiotiques tel que la rifampicine,
- antiépileptiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne, la primidone,
- itraconazole, kétoconazole (médicaments utilisés pour traiter une infection due à un champignon microscopique),
- alpha-bloquants utilisés pour le traitement de la prostate hypertrophiée tels que prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine,
- amifostine (utilisée pour prévenir ou réduire les effets secondaires causés par d'autres médicaments ou lors d'une radiothérapie utilisée pour traiter le cancer),
- corticostéroïdes (utilisés pour traiter divers troubles dont l'asthme sévère et la polyarthrite rhumatoïde),
- les sels d'or, en particulier par voie intraveineuse (utilisés pour traiter les symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde).

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **Aliments et boissons**

Il est conseillé de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé avant un repas.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, ou projetez de l'être. Votre médecin devrait vous conseiller de prendre un autre médicament à la place de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé, car PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'est pas recommandé en début de grossesse et peut nuire sérieusement au bébé après 3 mois de grossesse.

Un traitement antihypertenseur approprié doit habituellement remplacer PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé avant le début de la grossesse.

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ne doit pas être utilisé pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse.

Votre médecin vous recommandera généralement d'arrêter PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé dès que vous aurez appris que vous êtes enceinte.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé, informez et consultez votre médecin sans attendre.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

## *Sportifs*

### **Sportifs**

Sans objet.

## *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé n'affecte pas la vigilance mais des réactions individuelles comme des sensations de vertiges ou de fatigue en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## *Liste des excipients à effet notoire*

### **Informations importantes concernant certains composants de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé**

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé contient du lactose monohydraté (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. COMMENT PRENDRE PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avalez votre comprimé avec un verre d'eau, de préférence au même moment de la journée, le matin, avant le repas. Votre médecin décidera de la posologie adaptée pour vous. La dose habituelle est de 1 comprimé par jour.

PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé sera généralement prescrit chez les patients prenant déjà séparément des comprimés de perindopril et d'amlodipine.

### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

#### **Si vous avez pris plus de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou votre médecin. L'évènement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension associée à des vertiges ou à des étourdissements. Si cela se produit, elle peut être combattue en allongeant le patient, jambes relevées.

### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

#### **Si vous oubliez de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé :**

Il est important de prendre votre médicament chaque jour car un traitement régulier est plus efficace. Cependant, si vous avez oublié de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé, reprenez simplement votre traitement le jour suivant comme d'habitude.

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### *Risque de syndrome de sevrage*

#### **Si vous arrêtez de prendre PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé :**

Le traitement avec PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé étant généralement un traitement de longue durée, vous devez demander conseil à votre médecin avant de l'interrompre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

##### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez tout de suite votre médecin :

- gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer,
- vertiges ou étourdissements sévères,
- battements du cœur inhabituellement rapides ou irréguliers.

Les autres effets indésirables incluent :

- Effets indésirables fréquents (< 1/10, > 1/100) : maux de tête, étourdissements, vertiges, sensation de picotement et de fourmillement, somnolence, troubles de la vision, acouphènes (sensation de bruit dans les oreilles), palpitations (battements du cœur très rapides), flush (sensation de chaleur sur le visage), étourdissement dû à une baisse de pression artérielle, toux, essoufflement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du goût, dyspepsie ou digestion difficile, diarrhées, constipation, réactions allergiques (telles que éruptions cutanées, démangeaisons), crampes musculaires, sensation de fatigue, oedème (gonflement de vos jambes ou de vos chevilles),
- Effets indésirables peu fréquents (<1/100, >1/1000) : changements d'humeur, troubles du sommeil, tremblements, syncope (perte temporaire de conscience), perte de la sensation de douleur, rhinite (nez bouché ou qui coule), troubles du transit intestinal, perte des cheveux, taches rouges ou décolorées sur la peau, douleurs dorsales, musculaires ou articulaires, douleurs thoraciques, augmentation du besoin d'uriner, particulièrement la nuit, malaise, bronchospasme (sensation de resserrement dans la poitrine, souffle bruyant et court), bouche sèche, angio-oedème (symptômes tels que sifflement respiratoire, gonflement de la face et de la langue), problèmes rénaux, impuissance, augmentation de la transpiration, développement des seins chez l'homme, prise ou perte de poids,
- Effets indésirables très rares (<1/10 000) : confusion, troubles cardiovasculaires (battements cardiaques irréguliers, angine de poitrine, attaque cardiaque et accident vasculaire cérébral), pneumonie éosinophile (une forme rare de pneumonie), érythème multiforme (éruption cutanée débutant souvent par des taches rouges et des démangeaisons sur le visage, les bras ou les jambes), troubles sanguins, du pancréas, de l'estomac ou du foie, neuropathie périphérique (maladie entraînant perte des sensations, douleurs, incapacité à contrôler ses muscles), hypertension (augmentation anormale de la tension des muscles), vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau), gonflement des gencives, taux élevé de sucre dans le sang.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

#### 5. COMMENT CONSERVER PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

##### *Date de péremption*

Ne pas utiliser PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le pilulier. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

##### *Conditions de conservation*

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé ?**

**Les substances actives sont :** périndopril arginine et amlodipine.

Périndopril.....	3,395 mg
Sous forme de périndopril arginine.....	5 mg
Amlodipine .....	10 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	13,870 mg


Pour un comprimé

**Les autres composants sont :**

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470B), cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551).

*Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est ce que PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Les comprimés de PERINDOPRIL ARGININE-AMLODIPINE THERVAL 5 mg/10 mg sont blancs, en forme de carrés gravés avec 5/10 sur une face et  sur l'autre face.

Les comprimés sont disponibles en piluliers de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 et 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### Titulaire

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
22 RUE GARNIER  
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

### Exploitant

**LES LABORATOIRES SERVIER**  
22 RUE GARNIER  
92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

### Fabricant

**LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE**  
905 ROUTE DE SARAN  
45520 GIDY  
FRANCE

ou

**SERVIER (IRELAND) INDUSTRIES LTD**  
GOREY ROAD  
ARKLOW – CO. WICKLOW  
IRLANDE

ou

**ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.**  
UI. ANNOPOL 6B  
03-236 WARSAW  
POLOGNE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:**

*Autres*

Sans objet.