SEFAM PL 10/10

Perindopril Arginine and Amlodipine Tablets 10 mg/10 mg

Composition:

Each film coated tablet contains:

Perindopril Arginine	10 mg
Amlodipine Besylate USP	
Equivalent to Amlodipine	10 mg
Excipients	Q.S.

Colour: Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide and Titanium Dioxide

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system, ACE inhibitors and calcium channel blockers.

ATC Code : C09BB04

Mechanism of Action

Perindopril

Perindopril is an inhibitor of the enzyme that converts angiotensin I into angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). The converting enzyme, or kinase, is an exopeptidase that allows conversion of angiotensin I into the vasoconstrictor angiotensin II as well as causing the degradation of the vasodilator bradykinin into an inactive heptapeptide. Inhibition of ACE results in a reduction of angiotensin II in the plasma, which leads to increased plasma renin activity (by inhibition of the negative feedback of renin release) and reduced secretion of aldosterone. Since ACE inactivates bradykinin, inhibition of ACE also results in an increased activity of circulating and local kallikrein-kinin systems (and thus also activation of the prostaglandin system). It is possible that this mechanism contributes to the blood pressure-lowering action of ACE inhibitors and is partially responsible for certain of their side effects (e.g. cough).

Amlodipine

The mechanism of action of amlodipine also probably involves dilatation of the main coronary arteries and coronary arterioles. This dilation increases the supply in oxygen to myocardium in patients with Prinzmetal's angina attack.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

The rate and extent of absorption of perindopril and amlodipine from Perindopril/Amlodipine are not significantly different, respectively, from the rate and extent of absorption of perindopril and amlodipine from individual tablet formulations.

Perindopril

After oral administration, the absorption of perindopril is rapid and the peak concentration is achieved within 1 hour. The plasma half-life of perindopril is equal to 1 hour.

Perindopril is a prodrug. Twenty seven percent of the administered perindopril dose reaches the bloodstream as the active metabolite perindopril. In addition to active perindopril, perindopril yields five metabolites, all inactive. The peak plasma concentration of perindopril is achieved within

3 to 4 hours.

As ingestion of food decreases conversion to perindopril, hence bioavailability, perindopril should be administered orally in a single daily dose in the morning before a meal.

It has been demonstrated a linear relationship between the dose of perindopril and its plasma exposure.

The volume of distribution is approximately 0.2 l/kg for unbound perindopril. Protein binding of perindopril to plasma

proteins is 20%, principally to angiotensin converting enzyme, but is concentration dependent. Perindopril is eliminated in the urine and the terminal half-life of the unbound fraction is approximately 17 hours, resulting in steady-state within 4 days.

Elimination of perindopril is decreased in the elderly, and also in patients with heart or renal failure. Therefore, the usual medical follow-up will include frequent monitoring of creatinine and potassium.

Dialysis clearance of perindopril is equal to 70 ml/min.

Perindopril kinetics is modified in patients with cirrhosis: hepatic clearance of the parent molecule is reduced by half.

However, the quantity of perindopril formed is not reduced and therefore no dosage adjustment is required.

Amlodipine

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours post dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 l/kg. Its bioavailability is not influenced by food. In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.

The terminal plasma elimination half-life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing.

Amlodipine is extensively metabolised by the liver to inactive metabolites. About 60% of the administered dose is excreted in the urine, 10% as unchanged amlodipine.

Use in the elderly: the time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. The recommended dosage regimen for the elderly is the same, although increasing the dose should take place with caution.

Use in patients with renal failure.

Use in patients with impaired hepatic function: As with all calcium antagonists, amlodipine's half-life is prolonged in patients with impaired liver function.

Paediatric population

A population PK study has been conducted in 74 hypertensive children aged from 12 months to 17 years (with 34 patients aged 6 to 12 years and 28 patients aged 13 to 17 years) receiving amlodipine between 1.25 and 20 mg given either once or twice daily. In children 6 to 12 years and in adolescents 13-17 years of age the typical oral clearance (CL/F) was 22.5 and 27.4 L/h respectively in males and 16.4 and 21.3 L/h respectively in females. Large variability in exposure between individuals was observed. Data reported in children below 6 years is limited.

INDICATIONS

SEFAM PL is indicated as substitution therapy for treatment of essential hypertension and/or stable coronary artery disease, in patients already controlled with perindopril and amlodipine given concurrently at the same dose level.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Posology

The fixed dose combination is not suitable for initial therapy.

If the change of the dosage is needed, it should be carried out by individual titration of the free combination's ingredients.

Patients with renal impairment and elderly

Elimination of perindopril is decreased in the elderly and in patients with renal failure. Therefore, the usual medical follow-up will include frequent monitoring of creatinine and potassium.

SEFAM PL can be administered in patients with Clcr ≥ 60 ml/min, and is not suitable for patients with Clcr<60 ml/min.

In these patients, an individual dose titration with the mono components is recommended.

Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment.

Patients with hepatic impairment:

A dosage regimen for patients with hepatic impairment has not been established. Therefore, SEFAM PL should be administered with caution.

Paediatric population

SEFAM PL should not be used in children and adolescents as the efficacy and tolerability of perindopril alone or in combination with amlodipine, have not been established in children and adolescents.

Method of administration

Oral route.

One tablet per day as a single dose, preferably to be taken in the morning and before a meal

CONTRAINDICATIONS

Linked to perindopril

- Hypersensitivity to perindopril or to any other ACE inhibitor.
- History of angioedema associated with previous ACE inhibitor therapy.
- Hereditary or idiopathic angioedema.
- Second and third trimesters of pregnancy.

Linked to amlodipine

- Severe hypotension,
- Hypersensitivity to amlodipine or to any other dihydropyridines,
- Shock, including cardiogenic shock,
- Obstruction of the outflow-tract of the left ventricle (e.g. high grade aortic stenosis),
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.

Linked to Perindopril and Amlodipine

All contraindications related to each monocomponent, as listed above, should apply also to the fixed combination of Perindopril/Amlodipine.

- Hypersensitivity to any of the excipients.
- The concomitant use of Perindopril/Amlodipine with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m2)."

WARNINGS AND PRECAUTIONS

All warnings related to each monocomponent, as listed below, should also apply also to the fixed combination of SEFAM PL.

Linked to perindopril

Hypersensitivity/Angioedema:

Angioedema of the face, extremities, lips, mucous membranes, tongue, glottis and/or larynx has been reported rarely in patients treated with ACE inhibitors, including perindopril. This may occur at any time during therapy. In such cases, Perindopril/Amlodipine should promptly be discontinued and appropriate monitoring should be initiated and continued until complete resolution of symptoms has occurred. In those instances where swelling was confined to the face and lips the condition generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms. Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, emergency therapy should be administered promptly. This may include the administration of adrenaline and/or the maintenance of a patent airway. The patient should be under close medical supervision until complete and sustained resolution of symptoms has occurred.

Patients with a history of angioedema unrelated to ACE inhibitor therapy may be at increased risk of angioedema while receiving an ACE inhibitor.

Intestinal angioedema has been reported rarely in patients treated with ACE inhibitors. These patients presented with abdominal pain (with or without nausea or vomiting); in some cases there was no prior facial angioedema and C-1 esterase levels were normal. The angioedema was diagnosed by procedures including abdominal CT scan, or ultrasound or at surgery and symptoms resolved after stopping the ACE inhibitor.

Intestinal angioedema should be included in the differential diagnosis of patients on ACE inhibitors presenting with abdominal pain.

Anaphylactoid reactions during low-density lipoproteins (LDL) apheresis:

Rarely, patients receiving ACE inhibitors during low-density lipoprotein (LDL) apheresis with dextran sulphate have experienced life-threatening anaphylactoid reactions. These reactions were avoided by temporarily withholding ACE inhibitor therapy prior to each apheresis.

Anaphylactoid reactions during desensitisation:

Patients receiving ACE inhibitors during desensitisation treatment (e.g. hymenoptera venom) have experienced anaphylactoid reactions. In the same patients, these reactions have been avoided when the ACE inhibitors were temporarily withheld, but they reappeared upon inadventertrechallenge.

Neutropenia/Agranulocytosis/Thrombocytopenia/Anaemia:

Neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia and anaemia have been reported in patients receiving ACE inhibitors. In patients with normal renal function and no other complicating factors, neutropenia occurs rarely. Perindopril should be used with extreme caution in patients with collagen vascular disease, immunosuppressant therapy, treatment with allopurinol or procainamide, or a combination of these complicating factors, especially if there is pre- existing impaired renal function. Some of these patients developed serious infections, which in a few instances did not respond to intensive antibiotic therapy. If perindopril is used in such patients, periodic monitoring of white blood cell counts is advised and patients should be instructed to report any sign of infection (e.g. sore throat, fever).

Pregnancy:

ACE inhibitors should not be initiated during pregnancy. Unless continued ACE inhibitor therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE- inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended.

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Precautions for use

Hypotension:

ACE inhibitors may cause a fall in blood pressure. Symptomatic hypotension is seen rarely in uncomplicated hypertensive patients and is more likely to occur in patients who have been volume-depleted e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, dialysis, diarrhoea or vomiting, or who have severe renin-dependent hypertension. In patients at high risk of symptomatic hypotension, blood pressure, renal function and serum potassium should be monitored closely during treatment with Perindopril/Amlodipine. Similar considerations apply to patients with ischaemic heart or cerebrovascular disease in whom an excessive fall in blood pressure could result in a myocardial infarction or cerebrovascular accident.

If hypotension occurs, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, should receive an intravenous infusion of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution. A transient hypotensive response is not a contraindication to further doses, which can be given usually without difficulty once the blood pressure has increased after volume expansion.

Aortic and mitral valve stenosis / hypertrophic cardiomyopathy:

As with other ACE inhibitors, perindopril should be given with caution to patients with mitral valve stenosis and obstruction in the outflow of the left ventricle such as aortic stenosis or hypertrophic cardiomyopathy.

Renal impairement:

Eln cases of renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min) an individual dose titration with the mono components is recommended.

Routine monitoring of potassium and creatinine are part of normal medical practice for patients with renal impairment.

In some patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney, who have been treated with ACE inhibitors, increases in blood urea and serum creatinine, usually reversible upon discontinuation of therapy, have been seen. This is especially likely in patients with renal insufficiency. If renovascular hypertension is also present there is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency. Some hypertensive patients with no apparent pre-existing renal vascular disease have developed increases in blood urea and serum creatinine, usually minor and transient, especially when perindopril has been given concomitantly with a diuretic. This is more likely to occur in patients with preexisting renal impairment.

Hepatic failure:

Rarely, ACE inhibitors have been associated with a syndrome that starts with cholestatic jaundice and progresses to fulminant hepatic necrosis and (sometimes) death. The mechanism of this syndrome is not understood. Patients receiving ACE inhibitors who develop jaundice or marked elevations of hepatic enzymes should discontinue the ACE inhibitor and receive appropriate medical follow-up.

Ethnic differences:

ACE inhibitors cause a higher rate of angioedema in black patients than in non-black patients.

As with other ACE inhibitors, perindopril may be less effective in lowering blood pressure in black people than in nonblacks, possibly because of a higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.

Cough:

Cough has been reported with the use of ACE inhibitors. Characteristically, the cough is non-productive, persistent and resolves after discontinuation of therapy. ACE inhibitor-induced cough should be considered as part of the differential diagnosis of cough.

Surgery/Anaesthesia:

In patients undergoing major surgery or during anaesthesia with agents that produce hypotension, Perindopril/Amlodipine may block angiotensin II formation secondary to compensatory renin release. The treatment should be discontinued one day prior to the surgery. If hypotension occurs and is considered to be due to this mechanism, it can be corrected by volume expansion.

Hyperkalaemia:

Elevations in serum potassium have been observed in some patients treated with ACE inhibitors, including perindopril. Risk factors for the development of hyperkalaemia include those with renal insufficiency, worsening of renal function, age (> 70 years), diabetes mellitus, intercurrent events, in particular dehydration, acute cardiac decompensation, metabolic acidosis, and concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g. spironolactone, eplerenone, triamterene, or amiloride), potassium supplements or potassium containing salt substitutes; or those patients taking other drugs associated with increases in serum potassium (e.g. heparin). The use of potassium supplements, potassium-sparing diuretics, or potassium- containing salt substitutes particularly in patients with impaired renal function may lead to a significant increase in serum potassium. Hyperkaelemia can cause serious, sometimes fatal arrhythmias. If concomitant use of perindopril and any of the above mentioned agents is deemed appropriate, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium.

Diabetic patients:

In diabetic patients treated with oral antidiabetic agents or insulin, glycaemic control should be closely monitored during the first month of treatment with an ACE inhibitor.

Linked to amlodipine:

Precautions for use

Patients with impaired hepatic function:

As with all calcium antagonists, half-life of amlodipine is prolonged in patients with impaired liver function. The drug should therefore be administered with caution in these patients and with a close monitoring of the hepatic enzymes.

Linked to Perindopril/Amlodipine

Precautions for use

Interactions

The concomitant use of Perindopril/Amlodipine with lithium, potassium-sparing diuretics or potassium supplements is not recommended.

UNDESIRABLE EFFECTS

The following undesirable effects have been observed during treatment with perindopril or amlodipine given separately and ranked under the MedDRA classification by body system and under the following frequency:

- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)
- Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
- Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
- Very rare (<1/10,000)
- Not known (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects	Frequency	
		Amlodipine	Perindopril
Blood and lymphatic system disorders	Leucopenia/neutropenia	Very rare	Very rare
	Agranulocytosis or pancytopenia		Very rare
	Thrombocytopenia	Very rare	Very rare
	Haemolyticanaemia in patients with a congenital deficiency of G-6PDH	-	Very rare
	Decrease in haemoglobin and haematocrit	-	Very rare
Immune system disorders	Allergic reaction: Urticaria	Very rare	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	Very rare	-
	Weight gain	Uncommon	-
	Weight decrease	Uncommon	-
	Hypoglycaemia	-	Not known
Psychiatric disorders	Insomnia	Uncommon	-
	Mood changes	Uncommon	Uncommon
	Sleep disturbances	-	Uncommon
Nervous system nerveux	Somnolence	Common	-
	Dizziness	Common	Common
	Headache	Common	Common
	Tremor	Uncommon	-
	Hypoesthaesia,	Uncommon	-
	Paresthaesia	Uncommon	Common
	Hypertonia	Very rare	-
	Peripheral neuropathy	Very rare	-
	Vertigo	-	Common
	Confusion	-	Very rare
Eye disorders	Visual disturbances	Uncommon	Common
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus	Uncommon	Common
Cardiac disorders	Palpitations	Common	-
	Syncope	Uncommon	-
	Angina pain	Rare	-
	Angina pectoris	-	Very rare
	Myocardial infarction, possibly secondary to excessive hypotensionin high risk patients	Very rare	Very rare
	Arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation)	Very rare	Very rare
Vascular disorders	Flushing	Common	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Uncommon	Common
	Stroke possibly secondary to excessive hypotension in high-risk patients	-	Very rare
	Vasculitis	Very rare	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Uncommon	Common
	Rhinitis	Uncommon	Very rare
	Cough	Very rare	Common
	Bronchospasm	-	Uncommon
	Eosinophilic pneumonia	-	Very rare
Gastrointestinal disorders	Gingival hyperplasia	Very rare	-
	Abdominal pain, nausea	Common	Common
	Vomiting	Uncommon	Common
	Dyspepsia	Uncommon	Common
	Altered bowel habits	Uncommon	-
	Dry mouth	Uncommon	Uncommon
	Dysgeusia	-	Common
	Taste perversion	Uncommon	-
	Diarrhoea, constipation	-	Common
	Pancreatitis	Very rare	Very rare
	Gastritis	Very rare	-
Hepatobiliary disorders	Hepatitis, cholestatic jaundice	Very rare	-
	Hepatitis either cytolitic or cholestatic	-	Very rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Quincke'soedema	Very rare	-
	Angioedema of face, extremities, lips, mucous membranes, tongue, glottis and/or larynx	-	Uncommon
	Erythema multiform	Very rare	Very rare
	Alopecia	Uncommon	-
	Purpura	Uncommon	-
	Skin discoloration	Uncommon	-
	Increased sweating	Uncommon	-
	Sweating	-	Uncommon
	Pruritus	Uncommon	Common
	Rash	Uncommon	Common
	Stevens-Johnson Syndrome	Very rare	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, myalgia	Uncommon	-
	Muscle cramps	Uncommon	Common
	Back pain	Uncommon	-
Renal and urinarydisorders	Micturition disorder, nocturia, increased urinary frequency	Uncommon	-
	Renal impairment	-	Uncommon
	Acute renal failure	-	Very rare
Reproductive system and breast disorders General disorders and administration site conditions	Impotence	Uncommon	Uncommon
	Gynaecomastia	Uncommon	-
	Oedema, peripheral oedema	Common	-
	Fatigue	Common	-
	Chest pain	Uncommon	-
	Asthenia	Uncommon	Common
	Pain	Uncommon	-
	Malaise	Uncommon	-
Investigations	Hepatic enzymes elevations: ALT, AST (mostly consistent with cholestasis)	Very rare	-
	Serum bilirubin and liver enzymes elevation	-	Rare
	Increases in blood urea and serum creatinine, hyperkalaemia	-	Not known

Additional information linked to amlodipine

Exceptional cases of extrapyramidal syndrome have been reported with calcium channel blockers.

STORAGE CONDITION

Store below 30°C.

Protect from light and moisture.

DOSAGE FORMS AND PACKAGING AVAILABLE

Tablets

Primary Packing : 1 x 10's PVC/Alu Pack.

Secondary Packing : 3 x 10's Blister along with leaflet in a carton.

Manufactured by :

Neel-Nayan Pharma Pvt. Ltd.

P.O. - Pati, Gandevi - 396360

Gujarat, India

For:

infiniva LIFE SCIENCE Bangalore, India.

Pack Insert Size: 160 X 280 MM

English Text - Front Side

SEFAM PL 10/10

Périndopril Arginine et Amlodipine Comprimés 10 mg/10 mg

Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Perindopril Arginine	10 mg
Amlodipine Besylate USP	
Équivalent à Amlodipine	10 mg
Excipients	Q.S.

Couleur: Oxyde de fer rouge, Oxyde de fer jaune et Oxyde de titane

PROPRIÉTES PHARMACODYNAMIQUES:

Classe pharmaco-thérapeutique: Se sont des agents agissant sur le système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs calciques

ATC Code : C09BB04

Mécanisme d'action

du périndopril

Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (enzyme de conversion de l'angiotensine ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice provoquant la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA résulte en une réduction de la concentration plasmatique en angiotensine II, ce qui aboutit à une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une atténuation de la sécrétion d'aldostérone. L'ECA inactive la bradykinine, et son inhibition accroît donc l'activité des systèmes kallikréine-kinine circulants et locaux (et active ainsi le système des prostaglandines). Ce mécanisme pourrait contribuer à l'effet hypotenseur des inhibiteurs IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (par exemple la toux).

Amlodipine

Le mécanisme d'action de l'amlodipine pourrait également inclure la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires. Cette dilatation augmente l'apport en oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

PROPRIÉTES PHARMACOCINÉTIQUES:

Le taux et le degré d'absorption du périndopril et de l'amlodipine contenus dans Périndopril/Amlodipine HCS ne sont pas significativement différents de ceux observés, respectivement, dans les formulations individuelles.

Périndopril

Après administration par voie orale, l'absorption du périndopril est rapide et sa valeur maximale de concentration est atteinte en l'espace d'1 heure. La demi-vie plasmatique du périndopril est de 1 heure.

Perindopril est une prodrogue. 27% de la dose administrée de périndopril est retrouvé dans le compartiment sanguin sous forme de périndoprilate, métabolite actif.

En plus du périndoprilate actif, le périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. La concentration plasmatique maximale du périndoprilate est atteinte entre 3 et 4 heures. Du fait que la prise d'aliments diminue la transformation en périndoprilate, et ainsi sa biodisponibilité, le périndopril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

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

Le volume de distribution est approximativement de 0,2 l/kg pour la forme libre du périndoprilate. La liaison du périndoprilate aux protéines plasmatiques est de 20 %, principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et est une concentration-dépendante. Le périndoprilate est éliminé dans l'urine et la demi-vie terminale de la fraction libre est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours. L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le patient âgé, ainsi que chez ceux souffrants d'insuffisance cardiaque et rénale. Par conséquent,le suivi médical habituel devra inclure un contrôle périodique de la créatinine et du potassium La clairance de dialyse du périndoprilate est de 70 ml/min. Les cinétiques de périndopril sont modifiées chez les cirrhotiques : la clairance hépatique de la molécule-mère est réduite de moitié. Cependant, la quantité de périndoprilate formée n'est pas réduite et, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Amlodipine

Après une administration par voie orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant entre 6 et 12 heures après la prise de ladite dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est environ de 21 l/kg. Sa biodisponibilité n'est pas influencée par la prise des aliments. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante est liée aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est

d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière.

L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs où 10 % de la molécule mère et environ 60 % de métabolites sont excrétés dans l'urine.

Utilisation chez les sujets âgés. Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et les plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. La posologie recommandée pour les personnes âgées est la même. Cependant, un cas d'augmentation de la dose peut y avoir lieu mais doit être prise avec prudence.

Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique: Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une demi-vie plus longue.

Population pédiatrique

Une étude PK de la population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 12 mois à 17 ans (inclue 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant l'amlodipine entre 1.25 et 20 mg donné en une ou deux fois par jour. Chez les enfants de 6 à 12 ans et chez les adolescents de 13 à 17 ans, l'autorisation orale type (CL/F) était de 22,5 et 27,4 L/h respectivement chez les hommes et de 16,4 et 21,3 L/h respectivement chez les femmes. On a observé une grande variabilité de concentrations entre des individus. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

INDICATIONS

SEFAM PL 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 du périndopril et de l'amlodipine pris simultanément à la même posologie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour le traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée.

Les patients âgés et les patients ayant une insuffisance rénale :

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé et celui ayant une insuffisance rénal.Par conséquent, le suivi médical habituel inclura une surveillance fréquente de la créatinine et du potassium. SEFAM PL peut être administré chez les patients présentant une Clcr ≥ 60 ml/min mais n'est pas recommandé chez les patients avec une Clcr< 60 ml/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.

Patients ayant une insuffisance hépatique:

Les recommandations de posologie n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. De ce fait, SEFAM PL dose doit être administré avec précaution. et doit démarrer à la dose efficace la plus faible

Population pédiatrique

SEFAM PL ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car l'efficacité et la tolérance du périndopril et de l'amlodipine, en association, n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Voie orale.

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

CONTRE-INDICATIONS

Liées au périndopril

- Hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-oedème lié à la prise d'un IEC.
- Angio-oedème héréditaire ou idiopathique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Liées à l'amlodipine

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

Liées au périndopril et à l'amlodipine.

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

- Hypersensibilité à l'un des excipients susmentionnés.
- L'association de périndopril/amlodipine à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les

patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) »

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Toutes les mises en garde relatives à chacun des monocomposants, citées ci-après, doivent également s'appliquer à l'association fixe Périndopril/Amlodipine.

Liées au périndopril

Hypersensibilité/Angio-oedème

L'angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx est rarement signalé chez les patients soignés avec des inhibiteurs ECA, y compris le perindopril. Ceci peut survenir à tout moment durant le traitement. Dans de tels cas, l'association périndopril/amlodipine doit être arrêté immédiatement, et une surveillance appropriée doit être initiée et poursuivie, jusqu'à disparition complète des symptômes. En cas d'apparution uniquement au niveau du visage et des lèvres, l'oedème régresse en général sans traitement ; les antihistaminiques peuvent être utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-oedème associé à un oedème 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-oedème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent avoir un risque accru d'angio-oedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Un angio-oedème 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, ce n'était pas précédé d'angio-oedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été fait par un scanner abdominal, une échographie, ou au cours d'un acte chirurgical..

L'angio-oedème intestinal doit faire partir du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous IEC.

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

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

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie:

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion Chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Le périndopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immuno-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 périndopril chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est recommandé et les patients devront être prévenus de signaler tout signe d'infection (par exemple un mal de gorge, de la fièvre).

Grossesse:

Les IEC ne doivent pas être initiées en cours de grossesse. À moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

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

SI ce double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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 se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volémique, 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. 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 Périndopril/Amlodipine. Les mêmes précautions sont nécessaires aux patients présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle trop importante peut entraîner un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas d'une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse à 9 mg/ml (0,9 %) 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 remontée 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 périndopril 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 que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale:

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), une adaptation individuelle des monocomposants est recommandée. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients. 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 périndopril 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 et une surveillance médicale appropriée sera mise en place.

Différences ethniques

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

Comme les autres IEC, l'efficacité du périndopril 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 hypertendue.

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 partir 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, périndopril/amlodipine 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 périndopril. 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 exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple l'héparine, le co-trimoxazole également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de périndopril 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

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.

Liées à l'amlodipine

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les patients ayant une insuffisance hépatique:

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent l'amlodipine devra être initiée à la dose efficace la plus faible et avec précaution, aussi bien durant l'initiation du traitement que lors de l'augmentation de la dose

Liées à périndopril/amlodipine

Précautions d'emploi Interactions

L'utilisation concomitante de PERINDOPRIL/AMLODIPINE HCS avec du lithium, des diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments en potassium n'est pas recommandée

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec du périndopril ou de l'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 (≥ 1/1 000, < 1/100)

rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

très rare (< 1/10 000)

- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la présente base disponible).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de Système-organe MedDRA	Effets indésirables	Fréquence	
		Amlodipine	Périndopril
Troubles sanguins et du système lymphatique	Leucopénie/neutropénie	Très rare	Très rare
	Agranulocytose ou pancytopénie		Très rare
	Thrombopénie	Très rare	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G-6PDH.	-	Très rare
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction allergique Urticaire	Très rare	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Très rare	-
	Prise de poids	Peu fréquent	-
	Perte de poids	Peu fréquent	-
	Hyperglycémie	-	Inconnu
Troubles psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-
	Changement d'humeur	Peu fréquent	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	-	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Somnolence	Fréquent	-
	Etourdissements	Fréquent	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	-
	Hypoesthésie,	Peu fréquent	-
	Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent
	Hypertonie	Très rare	-
	Neuropathie périphérique	Très rare	-
	Vertiges	-	Fréquent
	Confusion	-	Très rare
Troubles de la vision	Troubles oculaires	Peu fréquent	Fréquent
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations	Fréquent	-
	Syncope	Peu fréquent	-
	Douleur angine	Rare	-
	Angine de poitrine	-	Très rare
	Accident vasculaire cérébral, probablement	Très rare	Très rare
	secondaire à une hypotension excessive		
	chez les patients à haut risque		
	Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	Très rare	Très rare
Trouble vasculaire	Bouffées vasomotrices	Fréquent	-
	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	Peu fréquent	Fréquent
	Accident vasculaire cérébral probablement à une hypotension excessive chez les patients à haut risque	-	Très rare
	Vascularite	Très rare	Inconnu
Dyspnée	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Fréquent
	Rhinite	Peu fréquent	Très rare
	toux	Très rare	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent
	Pneumonie éosinophile	-	Très rare
Troubles gastro-intestinaux	Hyperplasie gingivale	Très rare	-
	Douleurs abdominales, nausées	Fréquent	Fréquent
	Vomissement	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent
	Habitudes intestinales modifiées	Peu fréquent	-
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dysgeusie	-	Fréquent
	Perversion de goût	Peu fréquent	-
	Diarrhée, constipation	-	Fréquent
	Pancréatite	Très rare	Très rare
	Gasrtrite	Très rare	-
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, jaunisse cholestatique	Très rare	-
	Hépatite cytolytique ou cholestatique	-	Très rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Œdème de Quincke	Très rare	-
	Angio-oedème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx	-	Peu fréquent
	Erythème multiforme	Très rare	Très rare
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Purpura	Peu fréquent	-
	Décoloration de la peau	Peu fréquent	-
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Transpiration	-	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent
	Rash,	Peu fréquent	Fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare	-
Troubles musculaires et du tissu conjonctif et osseux	Arthralgie, myalgie	Peu fréquent	-
	Crampes musculaires	Peu fréquent	Fréquent
du tissu conjonctif et osseux	Crampes musculaires	Peu fréquent	-
Troubles du rein et des voies urinaires	Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Très rare
Troubles des organes de reproduction et du sein	Impuissant	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème, oedème périphérique	Fréquent	-
	Fatigue	Fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-
	Asthenie	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	-
	Malaise	Peu fréquent	-
Investigation	Elévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques ALT, AST (principalement compatible avec la cholestase)	Très rare	-
	Bilirubine du sérum et élévation des enzymes hépatiques	-	Rare
	Bilirubine de sérum et élévation d'enzymes de foie	-	Inconnu

Information supplémentaire liées à l'amlodipine

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec des inhibiteurs de canal de calcium.

PRECAUTION DE CONSERVATION

A conserver a une température inférieure à 30°C.

Protéger de la lumière et l'humidité.

POSOLOGIES ET PAQUETS DISPONIBLES

Comprimés

Emballage primaire : 1 x 10's PVC/Alu Pack.

Emballage secondaire: 3 x 10's Blister avec notice dans un carton

Fabriqué par:

Neel-Nayan Pharma Pvt. Ltd.

P.O. - Pati, Gandevi - 396360

Gujarat, India

Pour:

infiniva LIFE SCIENCE Bangalore, India.

Pack Insert Size: 160 X 280 MM

French Text - Back Side