

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg, comprimé pelliculé

TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg, comprimé pelliculé

TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### **TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg, comprimé pelliculé**

Atorvastatine :.....	10 mg
Sous forme d'atorvastatine calcique trihydraté .....	10.82 mg
Périndopril : .....	3.40 mg
Sous forme de périndopril arginine .....	5 mg
Amlodipine : .....	5 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	6.94 mg

Pour un comprimé pelliculé

#### **TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg, comprimé pelliculé**

Atorvastatine :.....	20 mg
Sous forme d'atorvastatine calcique trihydraté .....	21.64 mg
Périndopril : .....	3.40 mg
Sous forme de périndopril arginine .....	5 mg
Amlodipine : .....	5 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	6.94 mg

Pour un comprimé pelliculé

#### **TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

Atorvastatine :.....	20 mg
Sous forme d'atorvastatine calcique trihydraté .....	21.64 mg
Périndopril : .....	6.79 mg
Sous forme de périndopril arginine .....	10 mg
Amlodipine : .....	10 mg
Sous forme de bésilate d'amlodipine.....	13.87 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire:

lactose monohydraté (27,46 mg/comprimé) TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg

lactose monohydraté (54,92 mg/comprimé) TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg

lactose monohydraté (54,92 mg/comprimé) TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre, avec un rayon de courbure de 25 mm, gravé avec «1» sur une face et  sur l'autre face.

Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8,8 mm de diamètre, avec un rayon de courbure de 32 mm, gravé avec «2» sur une face et  sur l'autre face.

Comprimé pelliculé jaune, oblong, de 12,7 mm de long et 6,35 mm de large, gravé avec «4» sur une face et  sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

TRIVERAM est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le périmdopril et l'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies mais en tant que produits distincts.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### **Posologie**

La posologie habituelle est d'un comprimé par jour.

L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial.

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

#### *Co-administration avec d'autres médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5)*

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C, elbasvir/grazoprévir ou létermovir en prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus, conjointement avec Triveram, la dose d'atorvastatine contenue dans TRIVERAM ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

L'utilisation de TRIVERAM n'est pas recommandée chez les patients recevant létermovir co-administré avec de la ciclosporine.

#### *Insuffisant rénal (voir rubrique 4.4)*

TRIVERAM peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément.

#### *Sujets âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2)*

Les patients âgés peuvent être traités par TRIVERAM suivant l'état de leur fonction rénale.

#### *Insuffisant hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)*

TRIVERAM doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. TRIVERAM est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de TRIVERAM chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée.

#### **Mode d'administration**

Voie orale

TRIVERAM doit être pris en une prise quotidienne le matin avant le repas.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale.
- Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.6).
- Utilisation concomitante d'antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, *cardiomyopathie hypertrophique obstructive* et sténose aortique de degré élevé).

- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.
- Antécédent d'angioedème (Œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- L'association de TRIVERAM à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan, le traitement contenant du péridopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique, (voir rubrique 4.4).

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

Toutes les mises en garde relatives à l'atorvastatine, le péridopril et l'amlodipine, citées ci-après, doivent également être appliquées à TRIVERAM.

##### Insuffisance hépatique

En raison de la présence d'atorvastatine dans TRIVERAM, des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique. Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie de l'atorvastatine devra être diminuée en utilisant les composants pris séparément ou l'atorvastatine devra être arrêté (voir rubrique 4.8). TRIVERAM doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) au décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients traités par TRIVERAM qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par TRIVERAM et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée (voir rubrique 4.8).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Une surveillance attentive peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

En tenant compte des effets de l'atorvastatine, du péridopril et de l'amlodipine, TRIVERAM est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale.

TRIVERAM doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. Si un changement de la posologie est nécessaire, son adaptation doit être réalisée avec les composants pris séparément.

##### Effets sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 fois la limite supérieure de la normale LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine, un anticorps anti-HMG CoA réductase positif et une amélioration avec les agents immunosuppresseurs.

### *Mesure de la créatine phosphokinase*

La mesure du taux de créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être effectuée après un exercice physique important ni en présence de facteurs susceptibles d'en augmenter le taux, l'interprétation des résultats étant difficile dans ces cas. En cas d'élévation significative des CPK (>5 LSN) avant traitement, un contrôle sera effectué 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

#### *Avant l'initiation du traitement :*

L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débiter un traitement par une statine, le taux de CPK doit être mesuré dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans ces situations, le bénéfice/risque du traitement doit être évalué et une surveillance clinique est recommandée. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas débiter.

#### *Pendant le traitement :*

- Il faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur, crampe ou faiblesse musculaires, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes apparaissent sous traitement par TRIVERAM, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si ces symptômes sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est égal ou inférieur à 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance.
- Le traitement par TRIVERAM doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

#### *Association avec d'autres médicaments*

En raison de la présence d'atorvastatine, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque TRIVERAM est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc...). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir), l'érythromycine, la niacine, ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

. Dans le cas où l'association de ces médicaments avec TRIVERAM est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Pour cela, l'adaptation de la dose avec les composants de TRIVERAM pris séparément doit être envisagée. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence d'atorvastatine, TRIVERAM ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant

l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de TRIVERAM et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par TRIVERAM doit être interrompu.

### Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt de TRIVERAM. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales lorsqu'ils sont traités par TRIVERAM.

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois d'un traitement contenant un IEC, tel que TRIVERAM (voir rubrique 4.5).

### Insuffisance cardiaque

TRIVERAM doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée des œdèmes pulmonaires a été supérieure dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

### Hypotension

Les IEC, tel que le périmdopril, peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique c'est à dire 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). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut se produire avec le périmdopril chez certains patients ayant une insuffisance cardiaque congestive et une pression artérielle normale ou basse. Cet effet attendu ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou l'arrêt de TRIVERAM peut être nécessaire.

### Sténose des valves aortique et mitrale

Comme avec les autres médicaments contenant un IEC, tel que le périndopril, TRIVERAM doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale ou une sténose aortique significative mais non sévère. L'utilisation de TRIVERAM est contre-indiquée chez les patients présentant une obstruction sévère du débit ventriculaire gauche (voir rubrique 4.3).

### **Transplantation rénale**

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de périndopril arginine chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

### **Hypertension rénovasculaire**

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

### **Insuffisance rénale**

TRIVERAM peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min (insuffisance rénale modérée à sévère). Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Une hypotension secondaire à l'instauration du traitement par IEC tel périndopril peut conduire à des troubles de la fonction rénale chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique. Dans de tels cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été observée.

Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur rein unique, traités par des IEC. Ceci a notamment été observé chez les insuffisants rénaux. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente.

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque le périndopril était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent de maladie réno-vasculaire. Ceci concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de TRIVERAM peut être nécessaire.

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les changements des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélés avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

*Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation de TRIVERAM chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie de TRIVERAM doit respecter les doses recommandées pour chacun de ses composants pris séparément.*

### **Patients hémodialysés**

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

### **Hypersensibilité/Angioedème**

Des angioedèmes de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rarement signalés chez les patients traités par un IEC, le périndopril inclus (voir rubrique 4.8). Ceci peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, TRIVERAM doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Lorsque l'œdème est limité à la face et aux lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angioedème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement d'urgence doit être administré 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 des symptômes.

Les patients ayant un antécédent d'angioedème non lié à la prise d'un IEC sont sujets à un risque accru de faire un angioedème sous TRIVERAM (voir rubrique 4.3).

Un angioedème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par 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'un angioedème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angioedème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient traité par TRIVERAM.

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

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

Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

### **Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation**

Certains patients traités par un médicament contenant un IEC, tel que TRIVERAM, au cours d'un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant transitoirement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

### **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie**

Des neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez certains patients sous IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. TRIVERAM doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si TRIVERAM est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection (exemple mal de gorge, fièvre).

### **Particularités ethniques**

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angioedème chez les patients noirs.

TRIVERAM, qui contient un IEC, le péridopril, peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients noirs, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

### **Toux**

Une toux a été rapportée avec 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 chez les patients traités par TRIVERAM.

### **Intervention chirurgicale/Anesthésie**

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, TRIVERAM 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 périmopril, les IEC peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération de l'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aigüe, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple: spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple : héparine, cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire avec TRIVERAM, ils doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5).

### **Lithium**

L'association du lithium et des médicaments contenant du périmopril, tel TRIVERAM, n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène 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'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

### **Hyperaldostéronisme primaire**

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

### **Excipients**

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Teneur en sodium**

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

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec TRIVERAM. Seules des études avec l'atorvastatine, le périmopril et l'amlodipine pris séparément ont été réalisées. Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous.

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de traitement contenant du périmopril. Le traitement contenant du périmopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

##### Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec le TRIVERAM. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskirène, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtérène ou amiloride), les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus et le triméthoprime Et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de TRIVERAM avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

##### Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
Périmopril	Aliskirène	Le traitement concomitant avec Triveram et aliskirène est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) compte tenu du risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et d'augmentation de la morbidité cardio-vasculaire.
	Traitements par circulation extra-corporelle	Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, telles que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'une augmentation du risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.

Atorvastatine Glécaprévir/Pibrentasvir L'utilisation concomitante de Triveram est contre-indiquée en raison d'un risque accru de myopathie.

**Associations déconseillées** (voir rubrique 4.4)

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
Atorvastatine	Inhibiteurs puissants du CYP4503A4	<p>L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2).</p> <p>L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteur protéique peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4. L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec TRIVERAM s'avère nécessaire, une dose plus faible d'atorvastatine dans TRIVERAM doit être envisagée et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).</p>
Périndopril	Aliskirène	L'association de TRIVERAM et de l'aliskirène n'est pas recommandée chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
	Traitement associant un IEC avec un ARA II	Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, le traitement concomitant par IEC, tel que le périndopril dans TRIVERAM, et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.
	Estramustine	Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angioedème).
	Lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation de TRIVERAM avec le lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif des taux de lithémie

		devra être réalisé (voir rubrique 4.4).
	Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride, éplérone, spironolactone), potassium (sels)	Hyperkaliémie (potentiellement mortelle), en particulier dans un contexte d'insuffisance rénale (effets hyperkaliémiants cumulés).  L'association de TRIVERAM avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est toutefois indiquée, ces médicaments doivent être utilisés avec précaution et un contrôle périodique de la kaliémie et de la créatininémie doit être effectué.
Amlodipine	Dantrolène (perfusion)	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de médicaments contenant un inhibiteur calcique tel TRIVERAM chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Atorvastatine/ Amlodipine	Pamplemousse et jus de pamplemousse	L'association de l'atorvastatine avec des quantités importantes de jus de pamplemousse n'est pas recommandée (voir tableau 1).  L'administration de TRIVERAM, qui contient de l'amlodipine, avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseur.

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

<b>Composant</b>	<b>Interaction connue avec le produit cité</b>	<b>Autres interactions médicamenteuses</b>
Atorvastatine	Inhibiteurs modérés du CYP3A4	Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels qu'érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines. Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi, une dose maximale plus faible d'atorvastatine, composant du TRIVERAM, doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.
	Inducteurs du CYP3A4	L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine (voir tableau 1).  En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée de TRIVERAM et de rifampicine <i>est conseillée</i> , car une administration

	<p>séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.</p> <p>L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.</p>
Digoxine	<p>À l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate (voir tableau 2).</p>
Ezétimibe	<p>L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, telles que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et TRIVERAM. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.</p>
Acide fusidique	<p>Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.</p> <p>Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par TRIVERAM doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).</p>
Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique	<p>Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, telles que les rhabdomyolyses (voir tableau 1). Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, TRIVERAM contenant une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).</p>
Inhibiteurs des transporteurs	<p>Les inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine, létermovir) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée.</p> <p>L'utilisation de TRIVERAM n'est pas recommandée chez les patients recevant létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).</p>
Warfarine	<p>Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 secondes, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers</p>

---

jours du traitement par atorvastatine.

Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par TRIVERAM chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine contenue dans TRIVERAM est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

---

Périndopril	Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux)	Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une insuffisance rénale.  Le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement.
	Baclofène	Augmentation de l'effet antihypertenseur. Si nécessaire, surveiller la tension artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur.
	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour	Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.  La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération pré-existante de la fonction rénale. L'association de TRIVERAM avec les AINS 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.
	Racécadotril	Les IEC (par exemple périndopril) sont connus pour causer des angioedèmes. Ce risque peut être accru lors de l'utilisation concomitante avec du racécadotril (médicament utilisé contre les diarrhées aiguës).
	Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus)	Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR peuvent avoir un risque plus élevé d'angioedème (voir rubrique 4.4).
Amlodipine	Inhibiteurs du CYP3A4	L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine.  La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires. Le risque d'hypotension est augmenté chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine et de l'amlodipine. Une surveillance étroite des patients est recommandée lorsque l'amlodipine est associée à la clarithromycine.
	Inducteurs du CYP3A4	Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis

[hypericum perforatum]).

### Associations à prendre en compte

Composant	Interaction connue avec le produit cité	Autres interactions médicamenteuses
Atorvastatine	Colchicine	Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association de l'atorvastatine et la colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.
	Colestipol	L'association de l'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution d'environ 25% des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs. Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.
	Contraceptifs oraux	L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol (voir tableau 2).
Périndopril	Sympathomimétiques	Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
	Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques	L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).
	Or	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant flush facial, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont périndopril) de façon concomitante.
Amlodipine	Digoxine, atorvastatine ou warfarine	Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou de la warfarine.
	Tacrolimus	Il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations sanguines de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.
	Inhibiteurs de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)	Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine étant un inhibiteur faible du CYP3A, elle peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR en cas d'utilisation concomitante.
	Ciclosporine	Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.
Périndopril/ Amlodipine	Antihypertenseurs et vasodilatateurs	L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de TRIVERAM. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut diminuer la pression artérielle.

Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport de la SSC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20ème jour	9,4	Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.
Télaprévir 750 mg toutes les 8h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	8,7	
Lopinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	5,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,9	
Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,4	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,3	
Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours	20 mg, DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de produits contenant du létermovir.
Nelfinavir 1 250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	1,74 <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pampleousse, 240 ml 1x/jour*	40 mg, DU	1,37	La consommation d'importantes quantités de jus de pampleousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51 <sup>^</sup>	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou

			d'une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33 ^	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 42 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines	40 mg 1x/jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/jour, 17 jours	10 mg 1x/jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	1,12	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	8,3	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours	10 mg DU	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux fois par jour ; 3x/jour = trois fois par jour ; 4x/jour = quatre fois par jour

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

& SSC= Surface Sous la Courbe. Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) sont à considérer comme le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et l'atorvastatine seule (par exemple: 1 fois= pas de modification du rapport). Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0% = pas de modification).

# Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

\* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de la SSC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites) et de 1,3 fois celle des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

\*\* Rapport basé sur un échantillon unique pris entre 8 à 16 heures suivant la prise de la dose.

^ Activité totale en équivalent atorvastatine

**Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association**

Posologie de l'atorvastatine	Médicament co-administré		
	Posologie du médicament (mg)	Rapport de la SSC &	Recommandations cliniques
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	1,15	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
40 mg 1x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	*Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour /ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour /ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

& Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0% = pas de modification).

\* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

TRIVERAM est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

##### Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

##### Grossesse

###### Atorvastatine

La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-

utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, l'atorvastatine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par l'atorvastatine doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

#### Périndopril

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

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

#### Amlodipine

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une toxicité sur la reproduction a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

### **Allaitement**

#### Atorvastatine

L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas établie. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3).

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par l'atorvastatine ne doivent pas allaiter leur nourrisson. L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Périndopril

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

#### Amlodipine

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

### **Fertilité**

#### Atorvastatine

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

#### Périndopril

Il n'y a pas d'effet sur les fonctions de reproduction ou sur la fertilité.

#### Amlodipine

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été établie sur l'effet de TRIVERAM sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

- L'atorvastatine n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
- Le péridopril n'a pas d'influence directe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles consécutives à la baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients, en particulier à l'initiation du traitement et lorsque le péridopril est associé à un autre traitement anti-hypertenseur.
- L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée chez les patients traités par TRIVERAM. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le péridopril et l'amlodipine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémies, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, perturbation du transit abdominal, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, contractures musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolences, sensations vertigineuses, palpitations, bouffée congestive, douleurs abdominales, œdèmes, fatigue, paresthésie, trouble visuel, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie.

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

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le péridopril et l'amlodipine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $\leq 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Péridopril	Amlodipine
Infections et infestation	Nasopharyngite	Fréquent	-	-
	Rhinite	-	Très rare	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Rare	Très rare	Très rare
	Leucopénie/neutropénie	-	Très rare	Très rare
	Eosinophilie	-	Peu fréquent*	-
	Agranulocytose ou pancytopenie	-	Très rare	-
	Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PD	-	Très rare	-

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent	-	Très rare
	Anaphylaxie	Très rare	-	-
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)	-	Rare	-
Affections du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent	-	Très rare
	Hypoglycémie	Peu fréquent	Peu fréquent*	-
	Hyponatrémie	-	Peu fréquent*	-
	Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	-	Peu fréquent*	-
	Anorexie	Peu fréquent	-	-
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Trouble de l'humeur (y compris anxiété)	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Trouble du sommeil		Peu fréquent	-
	Dépression	-	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Cauchemars	Peu fréquent	-	-
	Etat confusionnel	-	Très rare	Rare
Affections du système nerveux	Somnolence	-	Peu fréquent*	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Tremblements	-	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Syncope	-	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Hypoesthésie	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertonie	-	-	Très rare
	Neuropathie périphérique	Rare	-	Très rare
	Amnésie	Peu fréquent	-	-
	Accident vasculaire cérébral - probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	-

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
	Troubles extrapyramidaux (syndromes extrapyramidal)	-	-	Indéterminée
<b>Affections oculaires</b>	Trouble visuel	Rare	Fréquent	Fréquent
	Diplopie	-	-	Fréquent
	Vision trouble	Peu fréquent	-	-
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphènes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Vertiges	-	Fréquent	-
	Perte d'audition	Très Rare	-	-
<b>Affections cardiaques</b>	Infarctus du myocarde consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	Très rare
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	-	Très rare	-
	Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	-	Très rare	Peu fréquent
	Tachycardie	-	Peu fréquent*	-
	Palpitations	-	Peu fréquent*	Fréquent
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension (et effets liés à une hypotension)	-	Fréquent	Peu fréquent
	Vascularite	-	Peu fréquent*	Très rare
	Bouffée congestive	-	Rare*	Fréquent
	Syndrome de Raynaud	-	Indéterminée	-
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleur pharyngolaryngée	Fréquent	-	-
	Epistaxis	Fréquent	-	-
	Toux	-	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	-	Fréquent	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent	-
	Pneumopathie à éosinophiles	-	Très rare	-

Classification MedDRA  Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
Affections gastro- intestinales	Nausée	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Vomissement	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale haute et basse	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Bouche sèche	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Pancréatite	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Gastrite	-	-	Très rare
	Hyperplasie gingivale	-	-	Très rare
	Modifications du transit intestinal	-	-	Fréquent
	Eructation	Peu fréquent	-	-
	Flatulence	Fréquent	-	-
Affections hépato- biliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare	Très rare
	Ictère	-	-	Très rare
	Cholestase	Rare	-	-
	Insuffisance hépatique	Très rare	-	-

Classification MedDRA  Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
Affection de la peau et du tissu sous- cutané	Rash	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura	-	-	Peu fréquent
	Décoloration de la peau	-	-	Peu fréquent
	Hyperhidrose	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Aggravation du psoriasis	-	Rare*	-
	Exanthème	-	-	Peu fréquent
	Alopécie	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Angioedème (voir rubrique 4.4)	Rare	Peu fréquent	Très rare
	Dermatite exfoliatrice	-	-	Très rare
	Pemphigoïde	-	Peu fréquent*	-
	Syndrome de Stevens Johnson	Rare	-	Très rare
	Réactions de photosensibilité	-	Peu fréquent*	Très rare
	Nécrolyse épidermique toxique	Rare	-	Indéterminée
Erythème multiforme	Rare	Très rare	Très rare	

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Gonflement des articulations	Fréquent	-	-
	Gonflement des chevilles	-	-	Fréquent
	Douleur des extrémités	Fréquent	-	-
	Arthralgie	Fréquent	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Myalgie	Fréquent	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Dorsalgies	Fréquent	-	Peu fréquent
	Cervicalgies	Peu fréquent	-	-
	Fatigue musculaire	Peu fréquent	-	-
	Myopathie	Rare	-	-
	Myosite	Rare	-	-
	Rhabdomyolyse	Rare	-	-
	Déchirure musculaire	Rare	-	-
	Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture	Rare	-	-
	Syndrome de type lupus	Très rare	-	-
Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)	Indéterminée	-	-	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Trouble mictionnel	-	-	Peu fréquent
	Nycturie	-	-	Peu fréquent
	Pollakiurie	-	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent	-
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare	-
	Anurie/oligurie	-	Rare*	-
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Dysérection	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gynécomastie	Très rare	-	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Fatigue	Peu fréquent	-	Fréquent
	Œdèmes	-	-	Très fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent*	Peu fréquent

Classification MedDRA Système Organe Classe	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Périndopril	Amlodipine
	Douleur	-	-	Peu fréquent
	Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent*	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Peu fréquent	Peu fréquent*	-
	Fièvre	Peu fréquent	Peu fréquent*	-
<b>Investigations</b>	Augmentation de l'urée sanguine	-	Peu fréquent*	-
	Augmentation de la créatinine plasmatique	-	Peu fréquent*	-
	Elévation des enzymes hépatiques	-	Rare	Très rare**
	Elévation de la bilirubinémie	-	Rare	-
	Augmentation du poids	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Leucocyturie	Peu fréquent	-	-
	Diminution du poids	-	-	Peu fréquent
	Anomalies des tests de la fonction hépatique	Fréquent	-	-
	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase	Fréquent	-	-
	Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite	-	Très rare	-
<b>Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention</b>	Chutes	-	Peu fréquent*	-

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

\*\*Évoquant généralement une cholestase

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0.4% des patients traités par l'atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles sexuels.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

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

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

## **4.9. Surdosage**

Aucune information n'est disponible en cas de surdosage de TRIVERAM chez l'Homme.

### **Atorvastatine :**

#### *Symptômes et prise en charge*

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

### **Périndopril :**

#### *Symptômes*

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

#### *Prise en charge*

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou une injection intraveineuse de catécholamines peuvent aussi être réalisées. Le périndopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (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.

### **Amlodipine :**

Chez l'Homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.

#### *Symptômes*

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

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

#### *Prise en charge*

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage à l'amlodipine nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une élévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

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

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

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

---

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiants, en association avec d'autres médicaments code ATC : C10BX11.**

#### **Mécanisme d'action**

##### Lié à l'atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

##### Lié au périndopril

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

L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité 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 périndopril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le périndoprilate. Les autres métabolites ne présentent pas d'inhibition de l'ECA in vitro.

##### Lié à l'amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

#### **Effets pharmacodynamiques**

##### Lié à l'atorvastatine

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

##### Lié au périndopril

#### **Hypertension**

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

Le périndopril 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.

#### **Insuffisance cardiaque**

Le périndopril réduit le travail cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge.

---

### Lié à l'amlodipine

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

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

### **Efficacité et sécurité clinique**

L'effet de TRIVERAM, sur la morbimortalité n'a pas été étudié.

### Lié à l'atorvastatine

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30% à 46%), de LDL-C (41% à 61%), de l'apolipoprotéine B (34% à 50%) et des triglycérides (14% à 33%) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, incluant les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'événements cardio-vasculaires et de décès d'origine cardio-vasculaire.

### **Hypercholestérolémie familiale homozygote**

Une étude multicentrique en ouvert d'utilisation compassionnelle d'une durée de huit semaines avec une phase d'extension optionnelle d'une durée variable a été réalisée chez 335 patients, 89 étaient atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne en pourcentage du LDL-C a été d'environ 20%. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

### **Prévention de maladies cardio-vasculaires**

L'étude internationale ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), randomisée selon un plan factoriel 2x2 avait pour objectif de comparer les effets sur la survenue d'événements coronariens fatals et non fatals de deux traitements antihypertenseurs chez 19 257 patients (Blood Pressure Lowering Arm- ASCOT-BPLA) ainsi que les effets de l'ajout d'atorvastatine 10 mg, en comparaison à un placebo chez 10 305 patients (Lipid Lowering Arm- ASCOT-LLA).

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronariens mortels et non mortels a été évalué chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardio-vasculaire prédéfinis suivants: sexe masculin, âge ( $\geq$  55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C  $>$  6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base soit d'amlodipine soit d'aténolol. Afin d'atteindre l'objectif d'une pression artérielle contrôlée ( $<$  140/90 mmHg pour les patients non-diabétique,  $<$  130/80 mmHg pour les patients diabétiques), périndopril pouvait être associé aux groupes traités par amlodipine et bendrofluméthiazide associé aux groupes traités par aténolol.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur à base d'amlodipine ou d'aténolol associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 5168) soit à un placebo (n = 5137).

L'association d'atorvastatine et d'amlodipine a montré une réduction significative du critère principal (événements coronariens fatals et infarctus du myocarde non fatals) de 53% (IC 95% [0.31 ; 0.69],  $p <$  0,0001) en comparaison à l'association placebo plus amlodipine, et de 39% (IC 95% [0.08; 0.59],  $p <$  0.016) en comparaison à l'association atorvastatine plus aténolol.

Dans un sous-groupe de patients de l'étude ASCOT-LLA, défini dans une analyse post-hoc, traité par atorvastatine, périndopril et amlodipine (n=1814), une réduction de 38% des événements coronariens fatals et des infarctus du myocarde non-fatals (IC 95% [0.36; 1.08]) a été observée en comparaison à l'association d'atorvastatine, d'aténolol et de bendrofluméthiazide (n=1978). Il a également été observé une réduction significative de 24% des événements cardio-vasculaires et des procédures de revascularisation (IC 95%

[0.59;0.97]), une réduction de 31% des événements coronariens (IC 95% [0.48;1.00]), et une réduction significative de 50% des AVC fatals et non-fatals (IC 95% [0.29;0.86]). Les infarctus non-fatals, les événements coronariens fatals et les procédures de revascularisation coronariennes ont été significativement réduits de 39%(IC 95% [0.38;0.97]) et de 42% (IC 95% [0.40;0.85]) pour la mortalité cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde et les AVC.

### Lié au périndopril

#### **Hypertension**

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.

Le périndopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

L'association à un diurétique thiazidique produit une synergie additive. L'association d'un IEC et d'un thiazidique diminue aussi le risque d'hypokaliémie induit par le traitement diurétique.

#### **Patients atteints d'une maladie coronaire 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 périndopril tert-butylamine 8 mg (équivalent à périndopril 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 recevaient 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 cardio-vasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'arrêt cardiaque récupéré. Le traitement par le périndopril tert-butylamine à la dose de 8 mg (équivalent à périndopril 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.

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

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

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

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

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

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

L'étude ALTITUDE (Aliskirène Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients diabétiques de type 2, atteints d'une insuffisance rénale chronique, de troubles cardio-vasculaires ou des deux. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque

d'événements indésirables. Les décès d'origine cardio-vasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et le dysfonctionnement rénal ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

#### Lié à l'amlodipine

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlodipine.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

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

#### **Utilisation chez les patients atteints de coronaropathie**

L'efficacité de l'amlodipine pour la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de coronaropathies a été évaluée au cours d'une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo menée chez 1 997 patients : l'étude CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, comparaison de l'amlodipine et de l'énalapril dans la limitation des épisodes de thrombose). Parmi ces patients, 663 ont été traités par de l'amlodipine 5-10 mg, 673 ont été traités par de l'énalapril-10-20 mg, et 655 par placebo, en complément d'un traitement standard par les statines, les bêtabloquants, les diurétiques et l'aspirine pendant deux ans. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par l'amlodipine a été associé à un nombre moins important d'hospitalisations pour angor et de procédures de revascularisation chez les patients atteints de coronaropathies.

**Tableau 1. Incidence des critères d'évaluation cliniques significatifs de l'étude CAMELOT**

Critères d'évaluation	Taux d'événements cardio-vasculaires, nombre (%)			Amlodipine versus placebo		
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p	
<b>Critère principal</b>						
Événements indésirables cardio-vasculaires	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003	
Composants individuels						
Revascularisation coronaire	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03	
Hospitalisation pour angor	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002	
IDM non fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37	
AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15	
Mortalité cardio-vasculaire	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27	
Hospitalisation pour ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46	
Réanimation après arrêt cardiaque	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04	
Apparition d'une maladie vasculaire périphérique	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24	

---

Abréviations : ICC, insuffisance cardiaque congestive ; IC, intervalle de confiance ; IDM, infarctus du myocarde; AIT, accidents ischémiques transitoires ; AVC, accident vasculaire cérébral.

### **Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque**

Des études hémodynamiques et des études contrôlées basées sur des épreuves d'effort menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA II-IV ont montré qu'amlodipine n'entraînait aucune détérioration clinique de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III-IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée versus placebo (PRAISE-2) sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classes NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs suggérant ou sous-jacents à une maladie ischémique, traités par des doses stables d'inhibiteurs de l'ECA, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associé à une augmentation des notifications d'œdème pulmonaire.

### **Étude sur le traitement préventif de l'insuffisance cardiaque (Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)**

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

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

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

### **Population pédiatrique**

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

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TRIVERAM dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la maladie coronarienne, l'hypertension et de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez les sujets sains, l'administration concomitante d'atorvastatine 40 mg, de périndopril arginine 10 mg, et d'amlodipine 10 mg a entraîné une augmentation non cliniquement significative de 23% de l'aire sous la courbe de l'atorvastatine. La concentration maximale de périndopril a été augmentée d'environ 19%, sans incidence sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif c'est à dire du périndoprilate. La vitesse et le degré d'absorption de l'amlodipine co-administré avec l'atorvastatine et le périndopril ne sont pas significativement différents de ceux de l'amlodipine administrée seule.

## **Liées à l'atorvastatine**

### **Absorption**

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95% à 99% en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12%; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30%.

La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

### **Distribution**

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 98 %.

### **Biotransformation**

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation. L'inhibition in vitro de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

### **Élimination**

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'Homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

### **Populations particulières**

#### **Sujets âgés:**

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain, l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

#### **Sexe :**

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : C<sub>max</sub> environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse), Ces différences n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.

#### **Insuffisants rénaux:**

Une maladie rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

#### **Insuffisants hépatiques :**

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la C<sub>max</sub> et environ 11 fois pour la SSC) chez des patients présentant une insuffisance chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

#### **Polymorphisme SLOC1B1 :**

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

## **Périndopril**

### **Absorption**

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

### **Biotransformation**

Périndopril 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, périndopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures. La prise d'aliments diminuant la transformation en périndoprilate, et donc sa biodisponibilité, périndopril arginine doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique le matin avant le repas.

### **Linéarité/non-linéarité**

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

### **Distribution**

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

### **Élimination**

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

### **Populations particulières**

#### **Sujets âgés:**

L'élimination du périndoprilate est diminuée chez le sujet âgé, ainsi que chez les insuffisants cardiaques et rénaux.

#### **Insuffisants rénaux :**

Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est souhaitable en fonction du degré de cette insuffisance (clairance de la créatinine).

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

#### **Patients cirrhotiques :**

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **Amlodipine**

### **Absorption**

Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

### **Distribution**

Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

### **Biotransformation/élimination**

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

---

## **Populations particulières**

### **Insuffisants hépatiques :**

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

### **Sujets âgés :**

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et 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. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

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

Aucune donnée pré-clinique n'est disponible avec TRIVERAM.

### **Atorvastatine**

#### **Toxicité sur la reproduction /effet sur la fertilité :**

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'expositions à une dose élevée d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

#### **Pouvoir cancérigène et mutagène :**

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une SSCo-24 h 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'Homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez le mâle et à des carcinomes hépatocellulaires chez la femelle.

### **Périndopril**

#### **Toxicité chronique :**

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

#### **Toxicité sur la reproduction l'effet sur la fertilité :**

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 le lapin : des lésions rénales et une augmentation de la mortalité péri- et post-natale ont été observées. La fécondité n'a pas été altérée chez le rat mâle ou femelle.

#### **Pouvoir cancérigène et mutagène :**

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des études *in vitro* ou *in vivo*. Aucune cancérogénicité n'a été observée lors des études à long terme chez le rat et la souris.

### **Amlodipine**

#### **Toxicité sur la reproduction :**

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

#### **Altération de la fécondité :**

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10mg/kg/jour (huit fois la dose maximale recommandée chez l'Homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>).

---

Dans une autre étude menée chez le rat dans lequel les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'Homme basé en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoir cancérogène et mutagène :

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris, similaire à la dose maximale recommandée en clinique et pour le rat deux fois\* la dose maximale recommandée en clinique de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat. Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

**Noyau:**

Lactose monohydrate

Carbonate de calcium (E170)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Carboxyméthylamidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline (E460)

Maltodextrine

Stéarate de magnésium (E470b)

**Pelliculage :**

Glycérol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Stéarate de magnésium (E470b)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

Pour le pilulier de 30 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 30 jours

Pour le pilulier de 100 comprimés pelliculés, la stabilité après ouverture est de 100 jours.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pilulier PP : Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver en dessous de 30°C.

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

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

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

---

100 comprimés pelliculés dans un pilulier en polyéthylène haute densité muni d'un bouchon en polypropylène contenant un agent dessicant.

Boîtes de 30, 90 (3 piluliers de 30) ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

**LES LABORATOIRES SERVIER**

50, RUE CARNOT

92284 SURESNES CEDEX

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

**VOIR AUTORISATION DE COMMERCIALISATION DU PAYS**

### **9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

**VOIR AUTORISATION DE COMMERCIALISATION DU PAYS**

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

09.2022

### **11. DOSIMETRIE**

**N / A**

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

**N / A**

## **CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

### **LISTE I**

---