RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules
Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules
Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules
Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules
Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 5 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules
Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 2,5 mg de ramipril.

Excipients : contient 73,61 mg de lactose monohydraté et 0,48 mg de lécithine de soja.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules
Gélules en gélatine dure de taille 0 (d'environ 21,7 mm de longueur) ayant un corps et une coiffe opaques de couleur rose pâle, portant la mention « AAR 100/20/10 » imprimée, et contenant deux comprimés pelliculés de 50 mg d'acide acétylsalicylique de couleur blanche ou presque blanche portant la mention « AS » gravée, deux comprimés pelliculés de 10 mg d'atorvastatine de couleur brun-verdâtre portant la mention « AT » gravée et un comprimé pelliculé de 10 mg de ramipril de couleur jaune pâle portant la mention « R1 » gravée.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules
Gélules en gélatine dure de taille 0 (d'environ 21,7 mm de longueur) ayant une coiffe opaque de couleur rose pâle et un corps opaque de couleur gris clair, portant la mention « AAR 100/20/5 » imprimée, et contenant deux comprimés pelliculés de 50 mg d'acide acétylsalicylique de couleur blanche ou presque blanche portant la mention « AS » gravée, deux comprimés pelliculés de 10 mg d'atorvastatine de couleur brun-verdâtre portant la mention « AT » gravée et un comprimé pelliculé de 5 mg de ramipril de couleur jaune pâle portant la mention « R5 » gravée.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules
Gélules en gélatine dure de taille 0 (d'environ 21,7 mm de longueur) ayant une coiffe et un corps opaques de couleur gris clair, portant la mention « AAR 100/20/2,5 » imprimée, et contenant deux comprimés pelliculés de 50 mg d'acide acétylsalicylique de couleur blanche ou presque blanche portant la mention « AS » gravée, deux comprimés pelliculés de 10 mg d'atorvastatine de couleur brun-verdâtre portant la mention « AT » gravée et un comprimé pelliculé de 2,5 mg de ramipril de couleur jaune pâle portant la mention « R2 » gravée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trinomia est indiqué pour la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en traitement de substitution chez les patients adultes qui sont contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels administrés en association à doses thérapeutiques équivalentes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Chez les patients contrôlés actuellement par des doses thérapeutiques équivalentes d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril, le relais direct par Trinomia gélules est possible.

Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4).

Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

Trinomia est contre-indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

Populations particulières

- Insuffisance rénale : chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2) :
  - si la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 10 mg ;
  - si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg.

  Trinomia est contre-indiqué chez les patients sous hémodialyse et/ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

- Insuffisance hépatique : Trinomia doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'arrêt de Trinomia est recommandé (voir rubrique 4.8).

  De plus, la dose quotidienne maximale de ramipril chez ces patients est de 2,5 mg et le traitement ne doit être initié que sous supervision médicale étroite.

  Trinomia est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou évolutive (voir rubrique 4.3).

- Sujets âgés
  Chez les patients très âgés et frêles, le traitement doit être instauré avec prudence en raison du risque plus élevé d'effets indésirables.

Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.
Trinomia doit être pris par voie orale, à raison d'une seule gélule par jour, de préférence après un repas.
Trinomia doit être pris avec du liquide. La gélule doit être prise entière, sans être croquée ni écrasée. Elle ne doit pas être ouverte. Le système de fermeture garantit les propriétés pharmacologiques des substances actives.

La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Trinomia.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres salicylés, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux autres IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à la tartrazine.
- Hypersensibilité au soja ou à l'arachide.
- Antécédents de crises d'asthme ou d'autres réactions allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres antalgiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Antécédents ou présence active d'un ulcère gastroduodénal récurrent et/ou d'une hémorragie gastro-intestinale, ou autres types de saignements, tels que des hémorragies vasculaires cérébrales.
- Hémophilie et autres troubles hémorragiques.
- Insuffisance rénale et hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Patients sous hémodialyse (voir rubrique 4.2).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Traitement concomitant par le méthotrexate à une dose ≥ 15 mg par semaine (voir rubrique 4.5).
- Association de Trinomia à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Polypose nasale associée à l'asthme induite ou exacerbée par l'acide acétylsalicylique.
- Hépatopathie active ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).
- Traitement concomitant par le tipranavir ou le ritonavir en raison du risque de rhabdomyolyse (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Traitement concomitant par la ciclosporine en raison du risque de rhabdomyolyse (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Antécédents d'angiœdème (héréditaire, idiopathique ou antécédents d'angiœdème survenu avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII).
- Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5).
- Sténose bilatérale sévère de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein unique.
- Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou présentant des états hémodynamiques instables.
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants de moins de 16 ans présentant un syndrome fébrile, une grippe ou une varicelle.
- Patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Trinomia ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Trinomia ne doit être utilisé comme traitement de substitution que chez les patients contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants administrés de façon concomitante à doses thérapeutiques équivalentes.

Mises en garde relatives aux populations particulières

Une surveillance médicale particulièrement attentive s'impose dans les cas suivants :
- Hypersensibilité aux autres antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antirhumatismaux ou à d'autres allergènes (voir rubrique 4.3).
- Autres allergies connues (par exemple réactions cutanées, prurit, urticaire), asthme, rhinite allergique, gonflement de la muqueuse nasale (hypertrophie des végétations adénoïdes) et autres maladies respiratoires chroniques (voir rubrique 4.3).
- Antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de saignements digestifs (voir rubrique 4.3).
- Insuffisance hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.2).
- Patients ayant un risque particulier d'hypotension : chez les patients présentant une activation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, une insuffisance cardiaque post-IDM transitoire ou persistante, un risque d'ischémie cardiaque ou cérébrale, une surveillance médicale incluant le contrôle de la pression artérielle est nécessaire en cas d'hypotension aiguë afin de réduire le risque de chute prononcée aiguë de la pression artérielle et de détérioration de la fonction rénale due à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir rubrique 4.3).
- Détérioration de la circulation sanguine (maladie rénovasculaire, insuffisance cardiaque congestive, hypovolémie, chirurgie lourde, sepsis ou événements hémorragiques graves).
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Patients ayant un risque d'hyperuricémie.
- Patients consommant des quantités excessives d'alcool et/ou ayant des antécédents d'hépatopathie.
- En cas de grossesse confirmée, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré le cas échéant (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- L'incidence d'angiœdèmes causés par les IEC est plus élevée chez les patients noirs que chez les patients non noirs.
  Comme les autres IEC, le ramipril peut être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs, peut-être en raison de la prévalence plus élevée d'hypertension avec taux faible de rénine dans la population de patients hypertendus noirs.

Une surveillance pendant le traitement est nécessaire :

- En cas de traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticoïdes, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des antiplaquettaires, des anticoagulants.
- En cas de traitement concomitant par l'ibuprofène.
- Chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.
- *Chirurgie* : le traitement par Trinomia doit être interrompu quelques jours avant une chirurgie lourde programmée et lors de tout acte médical ou chirurgical majeur. En cas d'interventions plus légères telles que les extractions dentaires, Trinomia peut contribuer à l'allongement du temps de saignement.
- Une surveillance particulièrement attentive s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou ayant reçu une transplantation rénale.

- *Kaliémie* : les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/ sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5). Autres situations qui peuvent augmenter le risque de développement d'une hyperkaliémie : âgés de plus de 70 ans, diabète non contrôlé, déshydratation, décompensation cardiaque aiguë ou acidose métabolique.

Mises en garde relatives à des effets indésirables spécifiques

- Effets hépatiques :
Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement par atorvastatine puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. 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 devra être diminuée ou Trinomia devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

Trinomia doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

- Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Etude SPARCL):
Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo. Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude. Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement.

- Effets sur les muscles squelettiques :
Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux élevé de créatine kinase (CK) (> 10 x LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

- Affections du système nerveux et affections oculaires :
Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Trinomia doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Avant l'initiation du traitement
L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débuter 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 fibrate
- 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 polymorphysmes génétiques (voir rubrique 5.2)

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées.
En cas d'élévation significative du taux de CK (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

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.

Pendant le traitement :
- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesse musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise et de fièvre.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient traité par l'atorvastatine, un dosage de la CK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne pour les activités quotidiennes, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CK est ≤ 5 x LSN.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CK, la réintroduction de l'atorvastatine ou l'instauration d'une autre statine peut être envisagée sous surveillance étroite.
- Le traitement par Trinomia doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CK (> 10 x LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.

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 et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Association avec d'autres médicaments
Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée 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, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, 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), 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 est nécessaire, le bénéfice / risque des traitements concomitant doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. 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).

Trinomia ne doit pas être administré en même temps que des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statines doit être interrompu pour toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (parfois fatals) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines de façon concomitante (voir rubrique 4.5). Le patient doit être incité à consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.
Le traitement par statines peut être repris sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique.
Dans des circonstances exceptionnelles où l'utilisation prolongée d'acide fusidique systémique est nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections graves, l'administration concomitante de Trinomia et d'acide fusidique doit être envisagée uniquement au cas par cas et faire l'objet d'une supervision médicale étroite.

- *Pneumopathie interstitielle*
De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors d'un traitement au long cours (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 de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être arrêté.

- *Diabète sucré*
Certaines données conduisent à penser qu'en tant que classe, les statines augmentent la glycémie et que chez certains patients présentant un risque élevé de développer un diabète à l'avenir, celles-ci peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel des soins formels prodigués aux diabétiques sont appropriés. Cependant, ce risque est contrebalancé par la diminution du risque vasculaire en utilisant des statines. Cela ne doit donc pas constituer un motif pour arrêter le traitement par statines.
Une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales s'impose chez les patients ayant un risque de diabète (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle).

- *Angiœdème*
Des angiœdèmes ont été rapportés chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8). En cas d'angiœdème, le traitement par Trinomia doit être arrêté.

Un traitement d'urgence doit être instauré rapidement. Le patient doit être tenu sous observation pendant au moins 12 à 24 heures et rester hospitalisé jusqu'à la résolution complète des symptômes.

Des cas d'angiœdème intestinal ont été rapportés chez des patients traités par des IEC, y compris le ramipril (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Trinomia. Le traitement par Trinomia ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p.ex. 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 (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

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'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren 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.

- *Réactions anaphylactiques pendant une désensibilisation*
Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes et à d'autres allergènes sont majorés lors de l'inhibition de l'ECA. Une interruption temporaire du traitement par Trinomia doit être envisagée avant un traitement de désensibilisation.

- *Neutropénie/agranulocytose*
De rares cas de neutropénie/agranulocytose, thrombopénie et anémie ont été observés et une aplasie médullaire a été rapportée. La surveillance de la numération leucocytaire est recommandée. Une surveillance plus fréquente est conseillée en début de traitement et chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, une collagénose concomitante (par exemple lupus érythémateux ou sclérodermie) et chez les patients traités par d'autres médicaments pouvant entraîner des modifications de la formule sanguine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

-*Toux*
Une toux a été rapportée lors du traitement par des IEC. De façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel d'une toux.

Excipients
Trinomia contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Acide acétylsalicylique : interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- *Effet des médicaments administrés concomitamment à l'acide acétylsalicylique*

Autres inhibteurs de l'agrégation plaquettaire : les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que la ticlopidine et le clopidogrel peuvent provoquer un allongement du temps de coagulation.
Autres antalgiques non-stéroïdiens/anti-imflammatoires et antirhumatismaux : ces médicaments augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale et d'ulcères gastriques.
*Glucocorticoïdes systémiques (à l'exception de l'hydrocortisone en traitement substitutif dans la maladie d'Addison) :*les glucocorticoïdes systémiques augmentent le risque d'ulcères et d'hémorragies gastroentériques.
Diurétiques : les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients déshydratés. Dans le cas d'une utilisation concomitante de Trinomia et de diurétiques, il est recommandé de surveiller que les patients soient bien hydratés.
Alcool : L'alcool augmente le risque d'ulcères et d'hémorragies gastroentériques.
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : les ISRS augmentent le risque d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale en raison de leurs effets synergiques.

Agents uricosuriques : le traitement concomitant avec Trinomia réduit l'effet des agents uricosuriques et augmente les taux plasmatiques d'acide acétylsalicylique en réduisant son excrétion.
Métamizole : Le métamizole peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est pris de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

- Effet de l'acide acétylsalicylique sur les médicaments administrés concomitamment

Anticoagulant et thérapie thrombolytique : l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'hémorragie s'il est pris avant ou concomitamment avec un traitement anticoagulant et thrombolytique. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller chez les patients nécessitant un traitement anticoagulant et thrombolytique,les signes d'hémorragie externe ou interne.
Digoxine : les AINS augmentent les concentrations plasmatiques de la digoxine. La surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée pendant le traitement concomitant ou lors de l'arrêt de Trinomia.
Antidiabétiques y compris l'insuline : l'administration concomitante de Trinomia et d'antidiabétiques, y compris l'insuline, augmentent l'effet hypoglycémiant de ces médicaments. La surveillance de la glycémie est recommandée. (Voir le paragraphe *Ramipril : interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques - Associations faisant l'objet de précautions d'emploi* ci-dessous).
Méthotrexate : les salicylés peuvent déplacer le méthotrexate des protéines de liaison plasmatiques et diminuer sa clairance rénale, entraînant des concentrations plasmatiques toxiques de méthotrexate. Le traitement concomitant avec le méthotrexate à une dose de 15 mg ou plus par semaine est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Dans le cas d'une posologie du méthotrexate inférieure à 15 mg par semaine, une surveillance de la fonction rénale et un hémogramme doivent être effectués, en particulier au début du traitement.
Acide valproïque : les salicylés peuvent déplacer l'acide valproïque des protéines de liaison plasmatiques et diminuer son métabolisme, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques d'acide valproïque.
Ibuprofène : il n'existe pas de preuves concluantes concernant le potentiel d'interaction lorsque l'acide acétylsalicylique est utilisé concomitamment à l'ibuprofène à long terme, bien que certaines données expérimentales aient montré une diminution de l'effet sur l'agrégation plaquettaire (voir section 5.1).
Antiacides : les antiacides peuvent augmenter l'élimination rénale des salicylés par alcalinisation des urines.
Inhibiteurs de l'ECA : Bien qu'il ait été signalé que l'acide acétylsalicylique puisse diminuer l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'ECA en réduisant la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, plusieurs études ont démontré la présence d'une interaction négative des inhibiteurs de l'ECA avec de fortes doses d'aspirine (c.-à-d. ≥ 325 mg), mais pas avec de faibles doses d'aspirine (c.-à-d. ≤ 100 mg).
Ciclosporine : les AINS peuvent augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine en raison des effets induits par les prostaglandines rénales. Il est recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés.
Vancomycine : l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'ototoxicité de la vancomycine.
Interféron α : l'acide acétylsalicylique peut réduire l'activité de l'interféron α.
Lithium : les AINS réduisent l'élimination du lithium, augmentant ainsi les taux plasmatiques de lithium qui peuvent atteindre des valeurs toxiques. L'utilisation concomitante de lithium avec des AINS est déconseillée. Si cette association est nécessaire, la concentration plasmatique du lithium devrait être soigneusement surveillée au début, lors de l'ajustement et de l'arrêt du traitement.
Barbituriques : l'acide acétylsalicylique augmente les taux plasmatiques de barbituriques.
Zidovudine : l'acide acétylsalicylique peut augmenter les concentrations plasmatiques de zidovudine, car il inhibe la glucuronidation de manière compétitive, ou inhibe directement le métabolisme des microsomes hépatiques.
Phénytoïne : l'acide acétylsalicylique peut augmenter les taux plasmatiques de phénytoïne.
Tests de laboratoire: l'acide acétylsalicylique peut modifier les analyses suivantes :

- Tests sanguins : augmentation (biologique) des transaminases (ALAT et ASAT), des phosphatases alcalines, de l'ammoniac, de la bilirubine, du cholestérol, de la créatine kinase, de la digoxine, de la thyroxine libre, de la lactate déshydrogénase (LDH), de la globuline de transport de la thyroxine, des triglycérides, de l'acide urique et de l'acide valproïque ; augmentation (interférence analytique) du glucose, du paracétamol et des

protéines totales ; réduction (biologique) de la thyroxine libre, du glucose, de la phénytoïne, de la TSH, de la TSH-RH, de la thyroxine, des triglycérides, de la triiodothyronine, de l'acide urique et de la clairance de la créatinine ; réduction (interférence analytique) des transaminases (ALAT), de l'albumine, des phosphatases alcalines, du cholestérol, de la créatine kinase, de la lactate déshydrogénase (LDH) et des protéines totales.

- Tests urinaires : réduction (biologique) de l'œstriol ; réduction (interférence analytique) de l'acide 5-hydroxy-indolacétique, de l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique, des œstrogènes totaux et du glucose.

Atorvastatine : interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- Effets des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

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 de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) 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). L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie. Le risque peut également être majoré en cas d'association d'atorvastatine avec des médicaments pouvant induire une myopathie tels que les fibrates, acide fusidique et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 entraînent une augmentation importante des concentrations d'atorvastatine (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée si possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'association d'érythromycine avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et l'association avec l'atorvastatine peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique de l'inhibiteur.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du CYP3A4 (par exemple éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du CYP3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatique OATP1B1), la prise simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, car l'administration d'atorvastatine après celle de rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs
Les inhibiteurs de protéines de transport (par exemple ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs d'influx hépatiques sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est pas connu. Si l'association ne peut être évitée, une réduction de dose et une surveillance clinique de l'efficacité est recommandée (voir tableau 1).

Gemfibrozil/fibrates
Le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, y compris une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Ezétimibe
Le traitement par l'ézétimibe seul est associé à des événements indésirables musculaires, y compris une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut donc être majoré en cas d'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol
Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif sont diminuées (d'environ 25 %) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant, les effets hypolipémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique
Le risque de myopathie, et notamment de rhabdomyolyse, peut être accru lors d'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (parfois fatals) ont été signalés chez des patients recevant cette combinaison de traitements.
Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pour toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir également rubrique 4.4.

Colchicine
Bien qu'aucune étude d'interaction avec l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés avec l'atorvastatine administrée concomitamment avec la colchicine ; il faut donc faire preuve de prudence lors de la prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

- *Effets de l'atorvastatine sur les médicaments co-administrés*

Digoxine
Après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.

Contraceptifs oraux
L'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol.

Warfarine
Dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné une faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par l'atorvastatine. Bien que de très rares cas seulement d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par l'atorvastatine

chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et à une fréquence suffisante en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée si le traitement par Trinomia est arrêté. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Tableau 1 : Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	**Atorvastatine**		
	Dose (mg)	**Modification de l'ASC[&]**	**Recommandation clinique[#]**
Tipranavir 500 mg 2xj/ritonavir 200 mg 2xj, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	↑ x 9,4	Trinomia est contre-indiqué dans ce cas.
Télaprévir 750 mg q8h, 10 jours	20 mg, DU	↑ x 7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1xj pendant 28 jours	↑ x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2xj/ritonavir 100 mg 2xj, 14 jours	20 mg 1xj pendant 4 jours	↑ x 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. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique serait recommandée chez ces patients.
Clarithromycine 500 mg 2xj, 9 jours	80 mg 1xj pendant 8 jours	↑ x 4,4	
Saquinavir 400 mg 2xj/ritonavir (300 mg 2xj des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2xj le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1xj pendant 4 jours	↑ x 3,9	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 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2xj/ritonavir 100 mg 2xj, 9 jours	10 mg 1xj pendant 4 jours	↑ x 3,3	
Itraconazole 200 mg 1xj, 4 jours	40 mg DU	↑ x 3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2xj/ritonavir 100 mg 2xj, 14 jours	10 mg 1xj pendant 4 jours	↑ x 2,5	
Fosamprénavir 1 400 mg 2xj, 14 jours	10 mg 1xj pendant 4 jours	↑ x 2,3	
Nelfinavir 1 250 mg 2xj, 14 jours	10 mg 1xj pendant 28 jours	↑ x 1,7 ^	Pas de recommandation particulière.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1xj*	40 mg DU	↑ 37 %	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par l'atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1xj, 28 jours	40 mg DU	↑ 51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Érythromycine 500 mg 4xj, 7 jours	10 mg DU	↑ 33 %^	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	↑ 18 %	Pas de recommandation particulière.

Médicament co-administré et schéma posologique	**Atorvastatine**		
	Dose (mg)	**Modification de l'ASC[&]**	**Recommandation clinique[#]**
Cimétidine 300 mg 4xj, 2 semaines	10 mg 1xj pendant 4 semaines	↓ inférieure à 1 %	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxyde de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4xj, 2 semaines	10 mg 1xj pendant 4 semaines	↓ 35 %^	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1xj, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41 %	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1xj, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg DU	↑ 30 %	Si l'association ne peut être évitée, la prise simultanée de l'atorvastatine et de la rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1xj, 5 jours (administrations séparées)	40 mg DU	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2xj, 7 jours	40 mg DU	↑ 35 %	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Fénofibrate 160 mg 1xj, 7 jours	40 mg DU	↑ 3 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3xj, 7 jours	40 mg DU	↑ x 2,3	Une dose de départ plus faible et une surveillance clinique de ces patients est recommandée. La dose quotidienne d'atorvastatine ne doit pas être supérieure à 20 mg pendant l'administration concomitante avec le bocéprévir.
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	↑ x 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	↑ x 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.

& Les données présentées sous forme de coefficient de variation représentent un simple rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et l'atorvastatine seule (c'est-à-dire, x 1 = pas de modification). Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (c'est-à-dire, 0 % = pas de modification).

Voir rubriques 4.3, 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 cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites).

^ Activité totale en équivalent d'atorvastatine.

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

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

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Atorvastatine, schéma posologique	**Médicament co-administré**		
	Médicament/dose (mg)	**Modification de l'ASC[&]**	**Recommandation clinique**
80 mg 1xj pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1xj, 20 jours	↑ 15 %	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1xj pendant 22 jours	Contraceptif oral 1xj, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	 ↑ 28 % ↑ 19 %	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1xj pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	↑ 3 %	Pas de recommandation particulière.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2xj / ritonavir 200 mg 2xj, 7 jours	Pas de modification	Pas de recommandation particulière.
10 mg, 1xj pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2xj, 14 jours	↓ 27 %	Pas de recommandation particulière.
10 mg, 1xj pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2xj / ritonavir 100 mg 2xj, 14 jours	Pas de modification	Pas de recommandation particulière.

& Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (c'est-à-dire, 0 % = pas de modification).

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

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

1xj = une fois par jour ; DU = dose unique.

<u>*Ramipril : interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques*</u>

Associations contre-indiquées

Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes à haute perméabilité (par exemple les membranes en polyacrylonitrile) et la LDL-aphérèse sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si un tel traitement est nécessaire, l'utilisation d'un type de membrane de dialyse différent ou d'une autre classe d'antihypertenseurs doit être envisagée.

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).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium : bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par ramipril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p.ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de ramipril avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du ramipril 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.
- Héparine : une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.
- Antihypertenseurs (par exemple diurétiques) et autres substances susceptibles de diminuer la pression artérielle (par exemple nitrates, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques, alcool [intoxication aiguë], baclofène, alfuzosine, doxazosine, prazozine, tamsulozine, térazosine) : une potentialisation du risque d'hypotension est à prévoir.

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'aliskiren 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).

- Sympathomimétiques vasopresseurs et autres médicaments (par exemple isoprotérénol, dobutamine, dopamine, épinéphrine) susceptibles de diminuer l'effet antihypertenseur du ramipril : la surveillance de la pression artérielle est recommandée.
- Allopurinol, immunosuppresseurs, corticoïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres médicaments susceptibles de modifier la numération sanguine : risque accru de réactions hématologiques (voir rubrique 4.4).
- Sels de lithium : les IEC peuvent diminuer l'élimination du lithium et la toxicité du lithium peut donc être augmentée. La lithémie doit être surveillée.
- Antidiabétiques, y compris l'insuline : des réactions hypoglycémiques peuvent survenir. La surveillance de la glycémie est recommandée.
- Médicaments augmentant le risque angio-œdème : l'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).
- Ciclosporine : une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Trinomia est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, à moins que la poursuite du traitement par un IEC ne soit considérée comme essentielle, l'IEC doit être remplacé par d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. En cas de grossesse confirmée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré si nécessaire.

Chez l'Homme, l'exposition aux IEC ou aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité fœtale (diminution de la fonction rénale, oligohydroamnios, retard d'ossification du crâne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle par échographie de la fonction rénale et des os du crâne est recommandé. Les nouveau-nés de mères ayant été traitées par des IEC doivent être surveillés étroitement pour détecter une hypotension, une oligurie et une hyperkaliémie (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Les données d'études épidémiologiques montrent une augmentation du risque de mort fœtale ainsi que de malformations cardiaques et de laparoschisis après l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement.

Les données antérieures concernant l'administration de doses quotidiennes de 50 à 150 mg d'acide acétylsalicylique chez des femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse n'ont pas montré d'inhibition du travail, de tendance accrue aux saignements ni de fermeture prématurée du canal artériel.

Il n'existe pas suffisamment de données pour pouvoir confirmer ou exclure l'association de l'acide acétylsalicylique à un risque accru d'avortements spontanés. De plus, il n'existe pas de données ayant démontré l'association de l'acide acétylsalicylique avec des malformations, bien qu'un risque accru de laparoschisis ne puisse être exclu.

Dans une méta-analyse incluant six études de cohorte, une étude randomisée contrôlée et 15 études cas-témoins (Kozer *et al*, 2002) portant sur la relation entre les malformations et l'utilisation d'acide acétylsalicylique au cours du premier trimestre de grossesse, il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque de malformations (odds ratio : 1,33 ; IC à 95 % : 0,94–1,89). L'étude de cohorte la plus importante incluait environ 15 000 femmes enceintes qui avaient pris de l'acide acétylsalicylique pendant le premier trimestre de grossesse.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction en ce qui concerne les substances actives, l'acide acétylsalicylique, l'atorvastatine, et le ramipril (voir rubrique 5.3).

En cas d'utilisation d'acide acétylsalicylique chez des femmes envisageant une grossesse ou au cours du premier ou deuxième trimestre de grossesse, la durée du traitement doit être la plus courte possible.

Pendant le troisième trimestre, l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peut exposer le fœtus aux risques suivants :
- toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- insuffisance rénale pouvant évoluer en défaillance rénale et oligohydroamnios.

A la fin de la grossesse, la mère et le fœtus peuvent être exposés aux risques suivants :
- allongement éventuel du temps de saignement et effet antiagrégant pouvant survenir même à doses faibles ;
- inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement du travail.

La sécurité de l'atorvastatine pendant la grossesse n'a pas été établie. Il n'a pas été mené d'études cliniques contrôlées de l'atorvastatine chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été décrits après une exposition *in utero* à des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement par l'atorvastatine chez la mère peut diminuer le taux fœtal de mévalonate, précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, Trinomia ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou chez les femmes qui envisagent une grossesse ou qui pensent être enceintes. Le traitement par Trinomia doit être suspendu pendant la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été confirmé que la patiente n'est pas enceinte (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

De faibles quantités d'acide acétylsalicylique et de ses métabolites passent dans le lait maternel. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. . Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). De plus, il n'existe pas d'informations suffisantes concernant l'utilisation du ramipril pendant l'allaitement (voir rubrique 5.2).

En raison du potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Trinomia ne doivent pas allaiter. Trinomia est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

L'acide acétylsalicylique et l'atorvastatine n'ont aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Du fait de la présence de ramipril, certains effets indésirables (par exemple des symptômes de diminution de la pression artérielle tels que des sensations vertigineuses) peuvent altérer les capacités de concentration et de réaction du patient et donc constituer un risque dans les situations où ces aptitudes sont particulièrement importantes (par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines).

Cela peut survenir en particulier lors de la substitution d'autres formulations et après une augmentation de la dose. Par conséquent, pendant le traitement par Trinomia, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines pendant plusieurs heures.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Trinomia ne doit être utilisée que comme un traitement de substitution chez les patients suffisamment contrôlés avec les monocomposants administrés concomitamment à des doses thérapeutiques équivalentes.
Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par l'aspirine sont les troubles gastro-intestinaux. Les ulcérations et hémorragies sont rares (moins de 1 cas pour 100). La perforation du tractus gastro-intestinal est très rare (moins de 1 cas pour 10 000). Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou du sang dans votre vomi (signes d'hémorragie gastrique sévère).
Les effets indésirables connus avec le traitement par ramipril comprennent une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les effets indésirables peu fréquents (moins de 1 cas pour 100) associés au traitement par ramipril incluent l'œdème de Quincke, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Une neutropénie et une agranulocytose surviennent rarement (moins de 1 cas pour 1 000).
L'apparition de myalgies (douleurs musculaires, spasmes musculaires, gonflement des articulations) est un effet indésirable fréquent du traitement par les statines. La myopathie et la rhabdomyolyse sont rares (moins de 1 cas pour 1 000). La surveillance de la CK doit être envisagée dans le cadre de l'évaluation des patients présentant des taux de CK significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN).

Dans la base de données des études cliniques contrôlées *versus* placebo de l'atorvastatine menées chez 16 066 patients (8 755 patients traités par l'atorvastatine *versus* 7 311 patients ayant reçu le placebo)

traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients recevant l'atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables *versus* 4,0 % des patients recevant le placebo.

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

Des taux sériques de créatine kinase (CK) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, soit une incidence similaire à celle observée dans les études cliniques d'autres d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
- dysfonction sexuelle ;
- dépression ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Tableau 3 : tableau récapitulatif des effets indésirables
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**		
		Ramipril	**Atorvastatine**	**AAS**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie.	Peu fréquent		
	Diminution du taux de leucocytes (incluant neutropénie ou agranulocytose), diminution du taux d'érythrocytes, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de plaquettes (thrombopénie).	Rare		
	Des hémorragies sévères pouvant dans certains cas engager le pronostic vital, par exemple des hémorragies cérébrales, ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant une hypertension non équilibrée et/ou recevant un traitement anticoagulant concomitant.			Rare

	Des saignements, par exemple épistaxis, gingivorragie, saignements cutanés ou saignements de l'appareil génito-urinaire sont observés, avec un allongement éventuel du temps de coagulation (voir rubrique 4.4). Cet effet peut durer 4 à 8 jours après l'ingestion.			Rare
	Thrombocytopénie.		Rare	
	Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique.	Fréquence indéterminée		
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs gastriques et diarrhée.			Très fréquent
	Saignements digestifs mineurs (micro-saignements).			Très fréquent
	Dyspepsie, nausées, diarrhée.	Fréquent	Fréquent	
	Vomissements.	Fréquent	Peu fréquent	
	Troubles digestifs, gêne abdominale.	Fréquent		
	Inflammation gastro-intestinale.	Fréquent		Peu fréquent
	Constipation.	Peu fréquent	Fréquent	
	Flatulence.		Fréquent	
	Ulcères gastroduodénaux.			Peu fréquent
	Saignements digestifs.			Peu fréquent
	Anémie ferriprive due aux saignements digestifs occultes en cas d'utilisation au long cours.			Peu fréquent
	Douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatite.		Peu fréquent	
	Pancréatite (des cas d'issue fatale ont été rapportés très exceptionnellement avec les IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angiœdème du grêle, douleurs abdominales hautes avec gastrite, constipation, sécheresse buccale.	Peu fréquent		
	Glossite.	Rare		
	Perforation d'un ulcère gastroduodénal. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou des vomissements sanglants (signes d'hémorragie digestive grave).			Très rare
	Stomatite aphteuse.	Fréquence indéterminée		

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme paroxystique, dyspnée sévère, rhinite, congestion nasale.			Fréquent
	Douleur laryngopharyngée, épistaxis.		Fréquent	
	Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée.	Fréquent		
	Bronchospasme incluant aggravation de l'asthme, congestion nasale.	Peu fréquent		
Infections et infestations	Rhinopharyngite.		Fréquent	
Affections du système nerveux	Céphalées.	Fréquent	Fréquent	
	Sensations vertigineuses.	Fréquent	Peu fréquent	
	Vertige, agueusie.	Peu fréquent		
	Paresthésie, dysgueusie.	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Hypoesthésie, amnésie.		Peu fréquent	
	Neuropathie périphérique.		Rare	
	Tremblements, trouble de l'équilibre.	Rare		
	Ischémie cérébrale incluant accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, diminution des capacités psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie.	Fréquence indéterminée		
	Céphalées, sensations vertigineuses, perte d'audition ou acouphènes, confusion mentale.			Sans objet (peuvent être des symptômes de surdosage. Voir rubrique 4.9)
	Myasthénie.		Fréquence indéterminée	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Éruption cutanée, en particulier maculo-papuleuse.	Fréquent		
	Réactions cutanées.			Peu fréquent
	Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie.		Peu fréquent	
	Angiœdème ; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes due à l'angiœdème peut être d'issue fatale ; prurit, hyperhidrose.	Peu fréquent		
	Angiœdème, dermatite bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.		Rare	
	Dermatite exfoliatrice, urticaire, onycholyse.	Rare		
	Réaction de photosensibilité.	Très rare		
	Érythème polymorphe.	Fréquence indéterminée		Très rare
	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson.	Fréquence indéterminée		
	Pemphigus, aggravation du psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie.	Fréquence indéterminée		
	Réactions allergiques.		Fréquent	
	Réactions d'hypersensibilité cutanées,			Rare

Affections du système immunitaire	digestives, gastro-intestinales et cardiovasculaires, en particulier chez les patients asthmatiques (avec éventuellement les symptômes suivants : diminution de la pression artérielle, dyspnée, rhinite, congestion nasale, choc anaphylactique, œdème de Quincke).			
	Anaphylaxie.		Très rare	
	Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires.	Fréquence indéterminée		
Affections hépatobiliaires	Hépatite.		Peu fréquent	
	Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée.	Peu fréquent		
	Cholestase.		Rare	
	Ictère cholestatique, atteinte hépatocellulaire.	Rare		
	Insuffisance hépatique.		Très rare	
	Elévations des enzymes hépatiques aux tests sanguins.			Très rare
	Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale).	Fréquence indéterminée		
Affections du rein et des voies urinaires	Diminution de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, polyurie, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie.	Peu fréquent		
	Insuffisance rénale			Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie.		Fréquent	
	Augmentation de la kaliémie.	Fréquent		
	Hypoglycémie		Peu fréquent	Très rare
	Prise de poids.		Peu fréquent	
	Anoréxie.	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Diminution de l'appétit.	Peu fréquent		
	A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut provoquer des crises de goutte chez les patients prédisposés.			Très rare
	Diminution de la natrémie.	Fréquence indéterminée		
Affections psychiatriques	Cauchemars, insomnie.		Peu fréquent	
	Humeur déprimée, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil incluant somnolence.	Peu fréquent		
	État confusionnel.	Rare		
	Troubles de l'attention.	Fréquence indéterminée		
Affections oculaires	Vision floue.	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Troubles visuels.	Peu fréquent	Rare	
	Conjonctivite.	Rare		
	Myasthénie oculaire.		Fréquence indéterminée	
Affections de	Acouphènes.	Rare	Peu fréquent	

l'oreille et du labyrinthe	Diminution de l'audition.	Rare		
	Perte de l'audition.		Très rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie, spasmes musculaires	Fréquent	Fréquent	
	Douleurs dans les extrémités, gonflement articulaire, dorsalgies.		Fréquent	
	Arthralgie.	Peu fréquent	Fréquent	
	Cervicalgies, fatigue musculaire.		Peu fréquent	
	Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure musculaire, tendinopathie, parfois compliquée par une rupture du tendon.		Rare	
	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)		Fréquence indéterminée	
	Syndrome de type lupus		Très rare	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido.	Peu fréquent		
	Gynécomastie	Fréquence indéterminée	Très rare	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, fatigue.	Fréquent	Peu fréquent	
	Pyrexie.	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Malaise, œdème périphérique.		Peu fréquent	
	Asthénie.	Rare	Peu fréquent	
Investigations	Anomalies du bilan hépatique, augmentation du taux sanguin de créatine kinase.		Fréquent	
	Leucocyturie.		Peu fréquent	
Affections cardiaques	Ischémie myocardique incluant angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdème périphérique.	Peu fréquent		
Affections vasculaires	Hypotension, hypotension orthostatique, syncope.	Fréquent		
	Bouffées vasomotrices.	Peu fréquent		
	Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite.	Rare		
	Syndrome de Raynaud.	Fréquence indéterminée		

Déclaration des effets indésirables suspectés
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9 Surdosage

Acide acétylsalicylique

En cas de surdosage chronique d'acide acétylsalicylique, les symptômes prédominants sont des effets neurologiques centraux tels que somnolence, sensations vertigineuses, confusion ou nausées (salicylisme). D'autre part, une intoxication aiguë par l'acide acétylsalicylique provoque une perturbation sévère de l'équilibre acido-basique. Même dans l'intervalle de doses thérapeutiques, l'hyperventilation entraîne une alcalose respiratoire, qui est compensée par une augmentation de

l'excrétion rénale du bicarbonate pour maintenir un pH sanguin normal. Aux doses toxiques, la compensation n'est plus suffisante et le pH sanguin et le taux de bicarbonate diminuent. Parfois, la pression partielle en gaz carbonique (pCO_2) dans le plasma peut être normale. L'affection semble être une acidose métabolique, bien que ce soit une combinaison d'acidose respiratoire et métabolique. Les causes en sont la limitation de la respiration par les doses toxiques et l'accumulation d'acides, due en partie à la diminution de l'élimination rénale (acide sulfurique et phosphorique ainsi qu'acide salicylique, acide lactique, acide acéto-acétique et autres acides) en raison d'une perturbation sévère du métabolisme glucidique. De plus, des déséquilibres électrolytiques et des pertes sévères de potassium sont observés.

Symptômes d'une intoxication aiguë
En plus des déséquilibres acido-basiques, des déséquilibres électrolytiques (par exemple perte de potassium), de l'hypoglycémie, des éruptions cutanées et des hémorragies digestives, des symptômes tels qu'hyperventilation, acouphènes, nausées, vomissements, troubles de la vision et de l'audition, sensations vertigineuses et désorientation sont également observés. Une intoxication sévère (> 400 µg/ml) peut entraîner un délire, un tremblement, une détresse respiratoire, une hypersudation, une déshydratation, une hyperthermie et le coma. Lors des intoxications létales, le décès est généralement causé par la défaillance respiratoire.

Conduite à tenir
L'arsenal thérapeutique en cas d'intoxication par l'acide acétylsalicylique dépend de la sévérité, du stade et des symptômes cliniques de l'intoxication. Ce sont les mesures habituelles destinées à diminuer l'absorption de la substance, à rétablir l'équilibre hydro-électrolytique et à restaurer la régulation thermique physiologique et la fonction respiratoire. Le traitement doit viser à accélérer l'élimination et à normaliser l'équilibre acido-basique et électrolytique. En plus des perfusions de bicarbonate de sodium et de chlorure de potassium, des diurétiques sont également administrés. Le pH urinaire doit être basique afin d'augmenter le niveau d'ionisation de l'acide acétylsalicylique et donc diminuer l'absorption tubulaire. Il est fortement recommandé de surveiller la biochimie sanguine (pH, pCO_2, bicarbonate, potassium, etc.). L'hémodialyse peut être nécessaire dans les cas sévères.

En cas de surdosage suspecté, le patient doit rester sous observation pendant 24 heures car les symptômes et les concentrations plasmatiques des salicylés peuvent n'apparaître qu'après plusieurs heures.

Atorvastatine

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être instaurés si nécessaire, avec une surveillance de la fonction hépatique et du taux de CK sérique. Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse augmente significativement l'élimination de l'atorvastatine.

Ramipril

Les symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent être une vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, choc), une bradycardie, des déséquilibres électrolytiques et une insuffisance rénale. Le patient doit être surveillé étroitement et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Les interventions conseillées sont une détoxification primaire (lavage gastrique, administration d'agents adsorbants) et des mesures visant à rétablir la stabilité hémodynamique, incluant l'administration d'antagonistes des récepteurs alpha 1 adrénergiques ou d'angiotensine II (angiotensinamide). Le ramiprilate, le métabolite actif du ramipril, est faiblement éliminé de la circulation générale par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, autres associations.
Code ATC : C10BX06

Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique inhibe de façon irréversible l'agrégation plaquettaire. Cet effet sur les plaquettes est dû à l'acétylation de la cyclo-oxygénase. Cela inhibe de façon irréversible la synthèse de thromboxane A_2 (une prostaglandine stimulant l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction) dans les plaquettes. Cet effet est permanent et dure généralement pendant tout le cycle de vie de 8 jours d'une plaquette.

Paradoxalement, l'acide acétylsalicylique inhibe également la synthèse de prostacycline (une prostaglandine qui inhibe l'agrégation plaquettaire mais qui a des effets vasodilatateurs) dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Cet effet est temporaire. Dès que l'acide acétylsalicylique a été éliminé du sang, les cellules endothéliales nucléées synthétisent à nouveau la prostacycline. Par conséquent, une dose quotidienne unique faible d'acide acétylsalicylique (< 100 mg/jour) entraîne une inhibition du thromboxane A_2 dans les plaquettes sans modifier significativement la synthèse de prostacycline.

L'acide acétylsalicylique appartient également à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens acidifiants ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Leur mécanisme d'action consiste en l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases qui sont impliquées dans la synthèse des prostaglandines. A doses élevées, l'acide acétylsalicylique est utilisé dans le traitement des douleurs légères à modérées, des états fébriles et dans le traitement des maladies inflammatoires aiguës et chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Des données expérimentales ont montré qu'en cas d'administration concomitante, l'ibuprofène administré à dose faible peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Dans une étude comparant l'effet de l'administration d'une dose unique d'ibuprofène 400 mg 8 heures avant ou 30 minutes après l'administration de 81 mg d'acide acétylsalicylique (sous forme de comprimé à libération immédiate), il a été observé une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Cependant, ces données sont limitées en raison de l'incertitude concernant leur extrapolation en pratique clinique. Par conséquent, il n'existe pas de conclusions pertinentes à propos de l'utilisation régulière d'ibuprofène ni d'effets cliniques significatifs qui pourraient être considérés comme étant associés à l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif sélectif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont incorporés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la HMG-CoA réductase et par conséquent la biosynthèse de cholestérol dans le foie, et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L’atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et maintenue de l’activité des récepteurs des LDL accompagnée d’une modification bénéfique de la qualité des particules de LDL en circulation. L’atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population qui ne répondait généralement pas aux médicaments hypolipémiants.

Dans une étude dose-réponse, l’atorvastatine a diminué les taux de cholestérol total (de 30 % à 46 %), de LDL-C (de 41 % à 61 %), d’apolipoprotéine B (de 34 % à 50 %) et de triglycérides (de 14 % à 33 %) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l’apolipoprotéine A1. Ces résultats sont observés régulièrement chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d’hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients atteints de diabète non insulinodépendant.

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-C et de l’apolipoprotéine B réduisaient le risque d’événements et de mortalité cardiovasculaires.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), 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 ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (≥ 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. Tous les patients inclus n’étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier évènement cardiovasculaire.

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’effet de l’atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d’événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu[1] (%)	Valeur de p
Décès d’origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Total des événements coronariens	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

[1]Sur la base de la différence des taux d’événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 évènements, p=0,17 et 74 versus 82 évènements, p=0,51).
Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19% de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes; ceci pouvant être expliqué peut être par le faible nombre d'évènement dans le groupe des femmes.
La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique.

Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseurs initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).
L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les évènements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabètes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).
Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants: hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n=1428) soit un placebo (n=1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans. L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été:

Evénement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu[1] (%)	Valeur de p
Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aigue, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IDM (aigus fatal et non fatal, asymptomatique)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatal et non fatal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

[1]sur la base de la différence des taux d'évènements survenu après une durée moyenne de 3,9 ans. IDM: infarctus du myocarde; PAC: pontage aorto-coronarien; ACTP: angioplastie coronarienne transluminale percutanée.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de C-LDL à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo versus 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).

Ramipril

Mécanisme d'action
Le ramiprilate, le métabolite actif du promédicament ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidyl carboxypeptidase I (synonymes : enzyme de conversion de l'angiotensine, kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, la substance vasoconstrictrice active, ainsi que la dégradation de la bradykinine, une substance vasodilatatrice active. La réduction de la formation d'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation.

L'angiotensine II stimulant également la libération d'aldostérone, le ramiprilate induit une diminution de la sécrétion de cette hormone. La réponse moyenne aux IEC en monothérapie est plus faible chez les patients hypertendus noirs (Afro-antillais) (généralement une population hypertendue avec taux faible de rénine) que chez les patients non noirs.

Effets pharmacodynamiques

Propriétés antihypertensives :
L'administration de ramipril entraîne une réduction marquée de la résistance artérielle périphérique. En général, il n'y a pas de modifications majeures du débit plasmatique rénal ni du débit de filtration glomérulaire. Chez les patients hypertendus, le ramipril entraîne une diminution de la pression artérielle en position allongée et debout sans augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des patients, l'effet antihypertenseur d'une dose unique administrée par voie orale apparaît en 1 à 2 heures. L'effet maximal d'une dose unique administrée par voie orale est généralement atteint en 3 à 6 heures. L'effet antihypertenseur d'une dose unique dure généralement 24 heures.

En cas de traitement continu par le ramipril, l'effet antihypertenseur maximal est généralement apparent en 3 à 4 semaines. Il a été démontré que l'effet antihypertenseur est maintenu lors d'un traitement au long cours durant 2 ans.

L'arrêt brutal du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide et excessive de la pression artérielle par effet rebond.

Insuffisance cardiaque :
Le ramipril associé à un traitement conventionnel par des diurétiques avec digitaliques facultatifs s'est révélé efficace chez les patients présentant une insuffisance cardiaque des classes fonctionnelles II à IV de la New-York Heart Association. Le médicament a eu des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque (diminution des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droite, diminution de la résistance vasculaire périphérique totale, augmentation du débit cardiaque et amélioration de l'indice cardiaque). Il a également diminué l'activation du système neuro-endocrinien.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention cardiovasculaire/néphroprotection :
Une étude de prévention contrôlée *versus* placebo (étude HOPE) dans laquelle le ramipril a été ajouté au traitement conventionnel a été menée chez plus de 9 200 patients. Dans cette étude ont été inclus des patients présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire secondaire à une maladie athérothrombotique (antécédents de maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral ou artérite) ou des patients diabétiques qui avaient au moins un facteur de risque supplémentaire (microalbuminurie documentée, hypertension, taux élevé de cholestérol total, taux faible de HDL-C ou tabagisme).

L'étude a montré que le ramipril, en monothérapie et en association, induit des diminutions statistiquement significatives de l'incidence d'infarctus du myocarde, de décès de causes cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux (événements du critère principal composite).

Tableau 4 : Etude HOPE – principaux résultats

	Ramipril %	Placebo %	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur *P*
Tous patients	**n = 4 645**	**N = 4 652**		
Evénements du critère principal composite	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70–0,86)**	**< 0,001**
Infarctus du myocarde	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,70–0,90)*	*< 0,001*
Décès de causes cardiovasculaires	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64–0,87)*	*< 0,001*
Accident vasculaire cérébral	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56–0,84)*	*< 0,001*
Critères secondaires				
Décès de toute cause	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75–0,95)*	*0,005*
Nécessité d'une revascularisation	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77–0,94)*	*0,002*
Hospitalisation pour angor instable	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87–1,10)*	*NS*
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,70–1,10)*	*0,25*
Complications liées au diabète	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72–0,98)*	*0,03*

L'étude MICRO-HOPE, une sous-étude prédéfinie de l'étude HOPE, visait à évaluer l'effet de l'ajout de ramipril 10 mg au traitement médical en cours par rapport au placebo chez 3 577 patients âgés de 55 ans et plus (sans limite supérieure d'âge), dont la majorité étaient diabétiques de type 2 (et présentaient au moins un autre facteur de risque CV), et normotendus ou hypertendus.

L'analyse principale a montré que 117 patients (6,5 %) traités par le ramipril et 149 patients (8,4 %) recevant le placebo avaient développé une néphropathie avérée, soit une RRR de 24 % ; IC à 95 % [3–40], $P = 0,027$.

L'étude REIN, une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, visait à évaluer l'effet du traitement par le ramipril sur la vitesse de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez 352 patients normotendus ou hypotendus (âgés de 18 à 70 ans) présentant une protéinurie légère (excrétion urinaire de protéines moyenne > 1 g/24 h et < 3 g/24 h) ou sévère (≥ 3 g/24 h) en raison d'une néphropathie chronique non diabétique. Les deux sous-populations ont été stratifiées prospectivement.

L'analyse principale des patients présentant la protéinurie la plus sévère (strate arrêtée prématurément en raison du bénéfice observé dans le groupe ramipril) a montré que la vitesse moyenne mensuelle de diminution du DFG était plus faible avec le ramipril qu'avec le placebo : -0,54 (0,66) *versus* -0,88 (1,03) ml/min/mois, $P = 0,038$, soit une différence intergroupes de 0,34 [0,03–0,65] par mois et d'environ 4 ml/min/an ; le critère secondaire composite de doublement de la créatininémie par rapport à la valeur initiale et/ou d'évolution en insuffisance rénale terminale (IRC) (nécessité de dialyse ou de transplantation rénale) a été atteint chez 23,1 % des patients du groupe ramipril *versus* 45,5 % des patients du groupe placebo ($P = 0,02$).

Prévention secondaire après un infarctus du myocarde aigu :
L'étude AIRE a inclus plus de 2 000 patients présentant des signes cliniques transitoires ou persistants d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde documenté. Le traitement par le ramipril était instauré 3 à 10 jours après l'infarctus du myocarde aigu. L'étude a montré qu'après une durée moyenne de suivi de 15 mois, la mortalité était de 16,9 % chez les patients traités par le ramipril et de 22,6 % chez les patients recevant le placebo, soit une réduction absolue de la mortalité de 5,7 % et une réduction du risque relatif de 27 % (IC à 95 % [11–40 %]).

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

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

L'étude ALTITUDE (Aliskiren 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'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trinomia dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des cardiopathies ischémiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est métabolisé en son principal métabolite actif, l'acide salicylique, avant, pendant et après l'absorption. Les métabolites sont éliminés essentiellement par voie rénale. En plus de l'acide salicylique, les principaux métabolites de l'acide acétylsalicylique sont l'acide salicylurique formé par conjugaison de l'acide salicylique à la glycine, l'éther glucuronide et l'ester glucuronide de l'acide acétylsalicylique (glucuronide phénolique salicylique et acyl glucuronide salicylique) ainsi que l'acide gentisique formé par oxydation de l'acide acétylsalicylique et de son conjugué à la glycine.

Après administration orale, l'absorption de l'acide acétylsalicylique est rapide et complète, selon la forme pharmaceutique. L'hydrolyse du résidu acétyle de l'acide acétylsalicylique se produit dans une certaine mesure pendant le passage à travers la muqueuse digestive. La concentration plasmatique maximale est atteinte en respectivement 10 à 20 minutes (acide acétylsalicylique) ou 0,3 à 2 heures (acide salicylique total).
Après l'administration d'une dose unique, la consommation de nourriture n'a aucun effet sur l'exposition totale au médicament, mais retarde le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (tmax) d'acide acétylsalicylique d'1,1 heure et diminue la Cmax d'environ 42 %.

La cinétique d'élimination de l'acide acétylsalicylique dépend fortement de la dose, en raison de la capacité limitée de biotransformation de l'acide salicylique (la demi-vie d'élimination varie de 2 à 30 heures).

La demi-vie d'élimination de l'acide acétylsalicylique n'est que de quelques minutes ; la demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est de 2 heures après administration d'une dose de 0,5 g d'acide acétylsalicylique, de 4 heures après administration d'une dose de 1 g et augmente à 20 heures après une dose unique de 5 g.

Chez l'homme, la liaison aux protéines plasmatiques dépend de la concentration ; des valeurs allant de 49 % à plus de 70 % (acide acétylsalicylique) et de 66 % à 98 % (acide salicylique) ont été rapportées. Après administration d'acide acétylsalicylique, l'acide salicylique est détectable dans le liquide (céphalo-rachidien) et le liquide synovial. L'acide salicylique traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Atorvastatine

Absorption
Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 1 à 2 heures. L'ampleur de l'absorption est dose-proportionnelle. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la disponibilité systémique de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase d'environ 30 %. La biodisponibilité systémique faible est imputée à la clairance présystémique dans la muqueuse digestive et/ou à l'effet de premier passage hépatique.
Après l'administration d'une dose unique, la consommation de nourriture n'a aucun effet sur l'exposition totale au médicament, mais retarde le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (tmax) d'atorvastatine d'1,7 heure et diminue la Cmax d'environ 47 %.

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

Biotransformation
L'atorvastatine est métabolisée par le CYP3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaison. *In vitro*, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

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

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 protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Populations particulières
Sujets âgés : les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Population pédiatrique : dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (N = 15) ou ≥ 2 (N = 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C ≥ 4 mmol/l ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à la o-hydroxy-atorvastatine.

Sexe : les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (femmes : C_{max} plus élevée d'environ 20 % et ASC plus basse d'environ 10 %). Ces différences n'ont pas de pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipémiants entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale : l'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Insuffisance hépatique : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont fortement augmentées (augmentation environ 16 fois de la C_{max} et d'environ 11 fois de l'ASC) chez les patients présentant une hépatopathie alcoolique chronique (grade B de Child-Pugh).

Polymorphisme du gène *SLCO1B1* : la captation hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de *SLCO1B1*, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (*SLCO1B1 c.521CC*) est associé à une exposition à l'atorvastatine (ASC) 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

Ramipril

Absorption
Après administration orale, le ramipril est rapidement absorbé au niveau des voies digestives : la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure. Selon les données de récupération urinaire, l'absorption est d'au moins 56 % et n'est pas influencée significativement par la présence d'aliments dans l'appareil digestif. Après administration orale de doses de 2,5 mg et 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du métabolite actif, le ramiprilate, est de 45 %.
Après l'administration d'une dose unique, la consommation de nourriture abaisse l'ASC moyenne de 26 %, retarde le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (tmax) de ramipril de 1,2 heure et diminue la Cmax d'environ 69 %. L'effet de la nourriture sur l'ASC du ramipril et la Cmax n'est pas significatif d'un point de vue clinique.

Après l'administration de ramipril, la concentration plasmatique maximale de ramiprilate, le seul métabolite actif du ramipril, est atteinte en 2 à 4 heures. Après administration une fois par jour des doses habituelles de ramipril, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre du ramiprilate est atteinte le quatrième jour environ.

Distribution
La liaison du ramipril aux protéines sériques est d'environ 73 % et celle du ramiprilate d'environ 56 %.

Métabolisme
Le ramipril est presque complètement métabolisé en ramiprilate et en ester dicétopipérazine, en acide dicétopipérazine et en glucuronides de ramipril et de ramiprilate.

Elimination
Les métabolites sont éliminés essentiellement par voie rénale.

Les concentrations plasmatiques de ramiprilate diminuent de façon polyphasique. Du fait de sa liaison puissante et saturable à l'ECA et de sa dissociation lente de l'enzyme, le ramiprilate présente une phase d'élimination terminale prolongée à des concentrations plasmatiques très faibles.

Après administration de doses répétées de ramipril une fois par jour, la demi-vie effective des concentrations de ramiprilate est de 13 à 17 heures pour les doses de 5 à 10 mg et elle est prolongée pour des doses plus faibles de 1,25 à 2,5 mg. Cette différence est due à la capacité saturable de liaison de l'enzyme au ramiprilate.

Après administration d'une dose orale unique de ramipril, le ramipril et son métabolite ne sont pas détectables dans le lait maternel. Cependant, l'effet de doses répétées n'est pas connu.

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) : l'élimination rénale du ramiprilate est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale et la clairance rénale du ramiprilate est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Cela entraîne des concentrations plasmatiques élevées de ramiprilate, qui diminuent plus lentement que chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2) : chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le métabolisme du ramipril en ramiprilate est retardé en raison de la diminution de l'activité des estérases hépatiques et les concentrations plasmatiques de ramipril sont augmentées chez ces patients. Cependant, les concentrations plasmatiques maximales de ramiprilate chez ces patients ne sont pas différentes de celles observées chez des sujets ayant une fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de sécurité non-clinique n'a été menée avec les substances actives utilisées en association.

Acide acétylsalicylique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté. Dans les études effectuées chez l'animal, les salicylés n'ont pas provoqué d'atteintes organiques autres qu'une atteinte rénale à doses élevées.

Les effets mutagènes possibles de l'acide acétylsalicylique ont été étudiés de façon approfondie *in vitro* et *in vivo*. Dans leur totalité, les résultats n'indiquent pas de suspicion de potentiel mutagène. Il en est de même pour les études évaluant le potentiel cancérogène.

Dans les études chez l'animal, des effets tératogènes des salicylés ont été observés chez plusieurs espèces. Une diminution des implantations, des effets embryotoxiques et fœtotoxiques et une diminution des capacités d'apprentissage chez les petits exposés *in utero* ont été décrits.

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une batterie de quatre tests *in vitro* et d'un test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle atteinte chez l'homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Des données d'études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effets sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternotoxiques. Chez le rat, un retard de développement des petits et une diminution de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Ramipril

L'administration orale de ramipril n'a pas entraîné de toxicité aiguë chez les rongeurs et chez le chien. Des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez le rat, le chien et le singe. Des signes de modifications des taux plasmatiques d'électrolytes et de la formule sanguine ont été observés chez les trois espèces.

Les manifestations de l'activité pharmacodynamique du ramipril étaient une hypertrophie prononcée de l'appareil juxta-glomérulaire chez le chien et le singe à des doses quotidiennes ≥ 250 mg/kg. Chez le rat, le chien et le singe, des doses quotidiennes de 2 mg/kg, 2,5 mg/kg et 8 mg/kg respectivement ont été tolérées sans effets nocifs. Une atteinte rénale irréversible a été observée chez de jeunes rats après administration d'une dose unique de ramipril.

Les études de toxicologie de la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. La fertilité n'a pas été altérée chez les rats mâles ou femelles. L'administration de ramipril à des doses quotidiennes ≥ 50 mg/kg de poids corporel chez des rates pendant la période fœtale et l'allaitement a entraîné une atteinte rénale irréversible (dilatation du bassinet) chez les petits.

Les études de mutagénicité approfondies utilisant plusieurs systèmes de test n'ont pas montré de signe de potentiel mutagène ou génotoxique du ramipril. Les études de cancérogénicité à long terme chez les souris et les rats n'ont fourni aucune preuve d'un effet cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules
Noyau
Cellulose microcristalline (E460)
Talc (E553)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé (maïs)
Carbonate de calcium (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbate 80 (E433)
Crospovidone (type A)

Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hypromellose (E464)
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)
Lécithine (de soja) (E322)
Gomme xanthane (E415)
Hypromellose (E464)
Citrate de triéthyle (E1505)
Povidone
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Enveloppe de la gélule
Gélatine (E441)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Gomme laque
Oxyde de fer noir (E 172)

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules
Noyau
Cellulose microcristalline (E460)
Talc (E553)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé (maïs)
Carbonate de calcium (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbate 80 (E433)
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hypromellose (E464)
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)
Lécithine (de soja) (E322)
Gomme xanthane (E415)
Hypromellose (E464)
Citrate de triéthyle (E1505)
Povidone
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Enveloppe de la gélule
Gélatine (E441)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E 172)

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules
Noyau
Cellulose microcristalline (E460)
Talc (E553)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé (maïs)
Carbonate de calcium (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbate 80 (E433)
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hypromellose (E464)
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)
Lécithine (de soja) (E322)
Gomme xanthane (E415)
Hypromellose (E464)
Citrate de triéthyle (E1505)
Povidone
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Enveloppe de la gélule
Gélatine (E441)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E 172)
Gomme laque
Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (polyamide orienté (OPA)/aluminium/polychlorure de vinyle (PVC)//aluminium) de 7, 14, 28, 56, 84 ou 98 gélules dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08208 Barcelone
ESPAGNE

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

BE469555
BE469546
BE469637

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

10-02-2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024.
Date d'approbation AFMPS : 09/2026