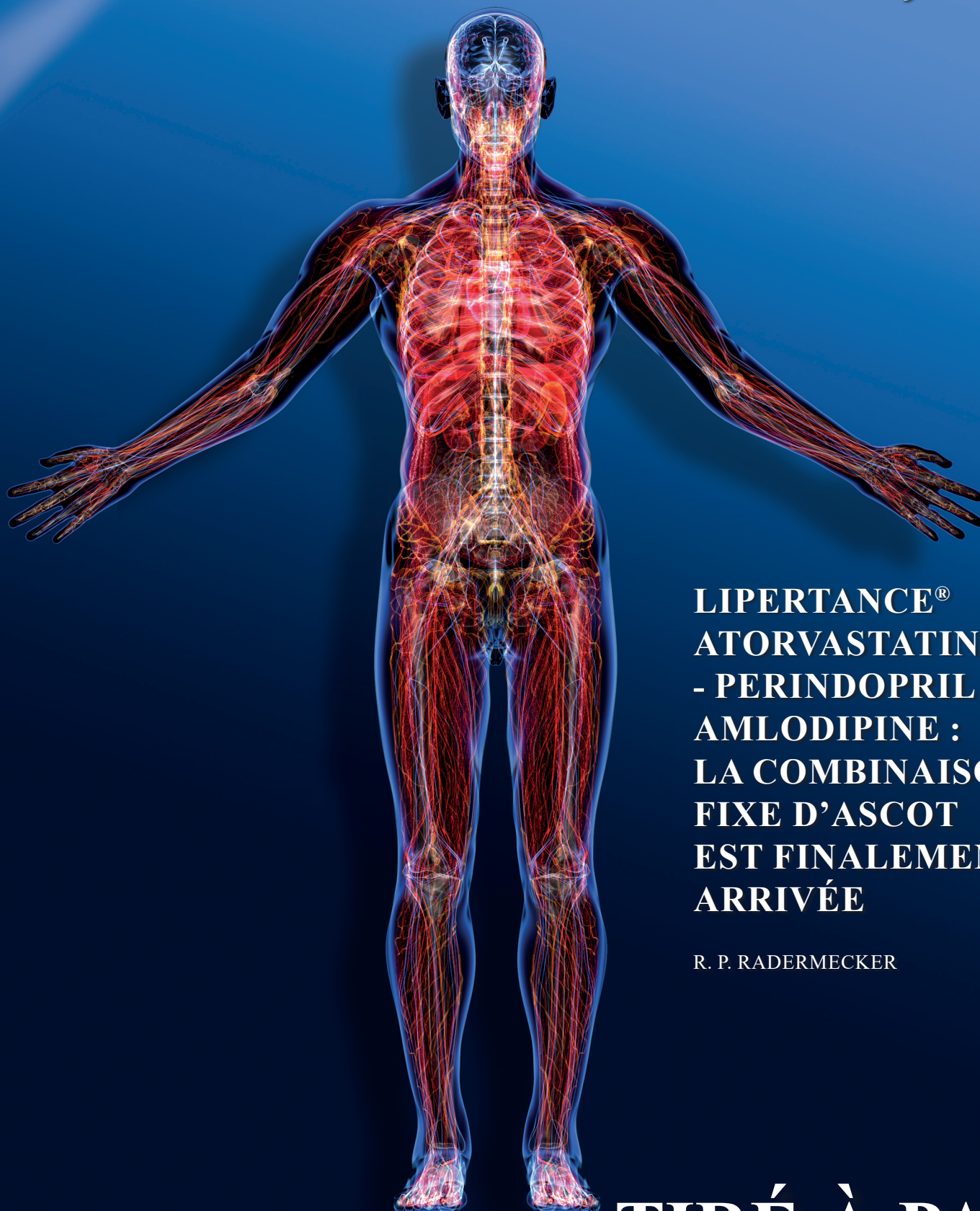


# RMLg

*Revue Médicale de Liège*



**LIPERTANCE®  
ATORVASTATINE  
- PERINDOPRIL -  
AMLODIPINE :  
LA COMBINAISON  
FIXE D'ASCOT  
EST FINALEMENT  
ARRIVÉE**

R. P. RADERMECKER

**TIRÉ À PART**



# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Lipertance®

### Atorvastatine - Perindopril - Amlodipine

#### La combinaison fixe d'ASCOT est finalement arrivée

R. P. RADERMECKER (1)

**RÉSUMÉ :** L'association fixe d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine a été récemment commercialisée par la firme Servier sous le nom de Lipertance®. Il s'agit de la première association statine/ inhibiteur de l'enzyme de conversion/ inhibiteur calcique, présente sur le marché belge pour traiter les facteurs de risque que sont l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, tant en prévention primaire que secondaire. Les intérêts d'une telle triple thérapie sont nombreux en termes de réduction de morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire, comme on a pu l'observer dans l'étude ASCOT. Par ailleurs, associer ces trois molécules entraîne probablement des effets synergiques protecteurs tant sur le plan cardiaque que vasculaire. Outre les effets propres à chaque molécule qui sont bien connus, l'association en monoprise permet d'améliorer l'adhérence thérapeutique qui fait souvent défaut dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Lipertance® est proposé en différents dosages, à savoir 20/5/5 mg, 20/10/5 mg et 40/10/10 mg, respectivement, pour l'atorvastatine, le perindopril et l'amlodipine. Les contre-indications de cette association sont les mêmes que celles de chaque molécule et il en va de même pour son profil de tolérance.

**MOTS-CLÉS :** Statine - Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Atorvastatine - Perindopril arginine - Amlodipine - ASCOT - Dyslipidémie - Maladie coronaire - Hypertension artérielle - Adhérence thérapeutique

#### LIPERTANCE®

THE ASCOT SINGLE-PILL COMBINATION HAS FINALLY ARRIVED

**SUMMARY :** The fixed association of atorvastatin, perindopril and amlodipine was recently launched by the firm SERVIER under the name of Lipertance®. It is the first fixed association of a statin, an ACE inhibitor and a calcium blocker present on the Belgian market to handle the risk factors that are hypertension and dyslipidemia which can be used both in primary and secondary cardiovascular prevention. The interests of such a triple combined therapy are many in terms of morbidity reduction, as observed in ASCOT trial. Besides these results, the association of these three agents gives probably a synergic effect, which would be more effective to protect both heart and vessels. Moreover, a fixed association will improve treatment compliance and adherence, which are generally quite poor in the management of cardiovascular risk factors. Lipertance® is available with three different doses : 20/5/5 mg, 20/10/5 mg and 40/10/10 mg, respectively for atorvastatin, perindopril and amlodipine. Contraindications and side effects are the same as each component of this association and are well known.

**KEYWORDS :** Statin - Angiotensin-converting enzyme inhibitor - Atorvastatin - Perindopril arginine - Amlodipine - ASCOT - Dyslipidemia - Coronary artery disease - Arterial hypertension - Therapeutic adherence

#### INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) et la dyslipidémie représentent une cause majeure de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) dans la population générale. De plus, ces deux facteurs de risque coexistent fréquemment chez le même patient. Un patient hypertendu sur deux présente une hypercholestérolémie (1). Le risque CV chez ces patients est 4 fois plus

élevé que le risque d'un patient normotendu avec un taux de cholestérol normal (2). Jusqu'à récemment, on accordait relativement peu d'attention à l'approche du risque CV global par rapport au traitement des maladies ou des risques individuels qui influencent le risque CV, tels que l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Néanmoins, des études ont démontré que même une baisse relativement limitée de plusieurs de facteurs de risque peut entraîner une réduction plus importante du risque CV par rapport à une baisse très importante d'un seul facteur de risque (3), ce qui indique l'importance de traiter le risque CV global des patients à haut risque CV. Les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes calciques sont des molécules reconnues pour leur efficacité sur la protection CV. La firme Servier s'est engagée à répondre à ce besoin médical de traiter le risque CV global par le développement et la commer-

(1) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.  
Professeur de Pharmacologie clinique, Université de Liège, Belgique.

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt mais souligne que le présent article a été soumis à relecture à la firme Servier Belgique à la demande de la Revue Médicale de Liège.

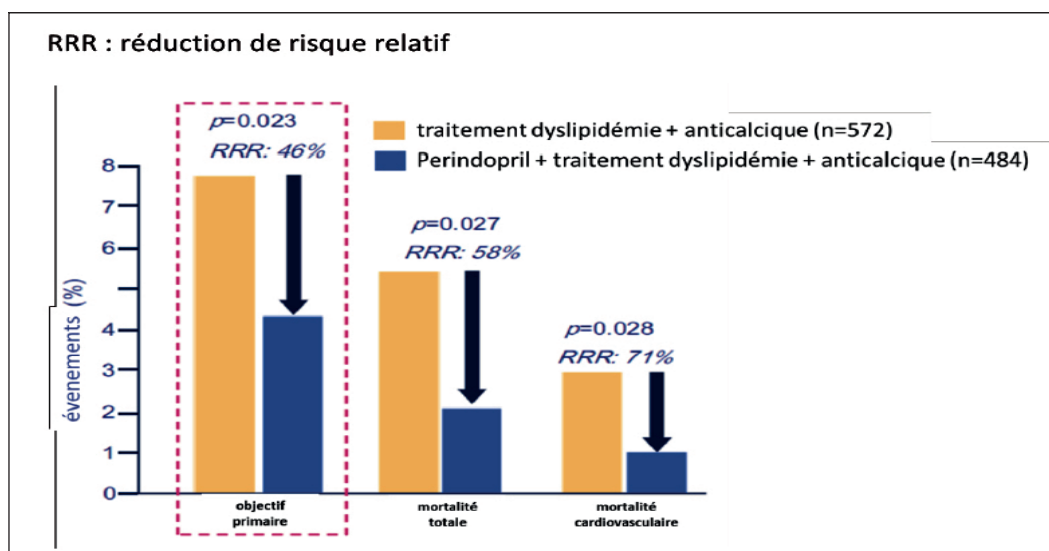


Figure 1. Résultats de la sous-analyse de l'étude EUROPA montrant l'intérêt d'associer perindopril à une bithérapie hypolipémiante/anticalcique.

cialisation de plusieurs associations fixes. Au cours des dernières années, elle a d'abord commercialisé la combinaison fixe perindopril-amlopidine (Coveram®) (4) puis la triple association perindopril-indapamide-amlopidine (Triplixam®) (5). Récemment, elle a mis sur le marché l'association fixe utilisée dans l'étude ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (6), composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine et dénommée Lipertance®. Cet article décrit de quelle manière l'utilisation de cette association fixe d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine peut améliorer l'approche thérapeutique et le pronostic chez les patients avec hypertension et/ou angine de poitrine stable associées à une dyslipidémie.

#### LES BESOINS MÉDICAUX POUR LES PATIENTS HYPERTENDUS ET/OU AVEC UNE ANGINE DE POITRINE STABLE PRÉSENTANT ÉGALEMENT UNE DYSLIPIDÉMIE

Selon le «2010 Global Burden of Disease study», plus de 2 millions de décès par an peuvent être attribués aux effets d'un taux de cholestérol élevé, et plus de 9 millions aux effets d'une pression artérielle élevée (7). Les directives européennes pour le traitement de l'HTA recommandent l'utilisation des statines chez les patients dyslipidémiques, ainsi que chez les patients hypertendus à haut risque CV. Ces directives européennes recommandent

également l'utilisation d'une combinaison fixe d'un IEC et d'un antagoniste calcique en raison de la supériorité pronostique par rapport à d'autres combinaisons fixes (8). Réduire tant la pression artérielle que le taux de LDL cholestérol (LDL-C) peut significativement réduire le risque CV. Les directives européennes pour le traitement de l'HTA recommandent que les patients coronariens stables soient traités avec un IEC, afin d'améliorer le pronostic du patient, et avec un anticalcique pour diminuer ses symptômes. Combiner ces deux traitements avec une statine qui aborde le facteur de risque lié à l'élévation du taux de LDL-C représente un avantage dans la prise en charge de ce type de patient.

Des preuves solides démontrent l'efficacité et le profil d'innocuité favorable de la combinaison d'une thérapie hypolipémiante, d'un IEC et d'un antagoniste calcique. Dans l'étude EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), une sous-analyse concernant les patients traités avec un traitement hypolipémiante (une statine dans 90 % des cas) + antagoniste calcique ± perindopril a démontré que l'ajout de perindopril à un traitement par un antagoniste calcique et un hypolipémiante entraînait une baisse significative ( $p = 0,023$ ) de 46 % du critère combiné de la mortalité CV, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque (9) (Figure 1). Ces résultats ont été également observés chez les patients hyperten-



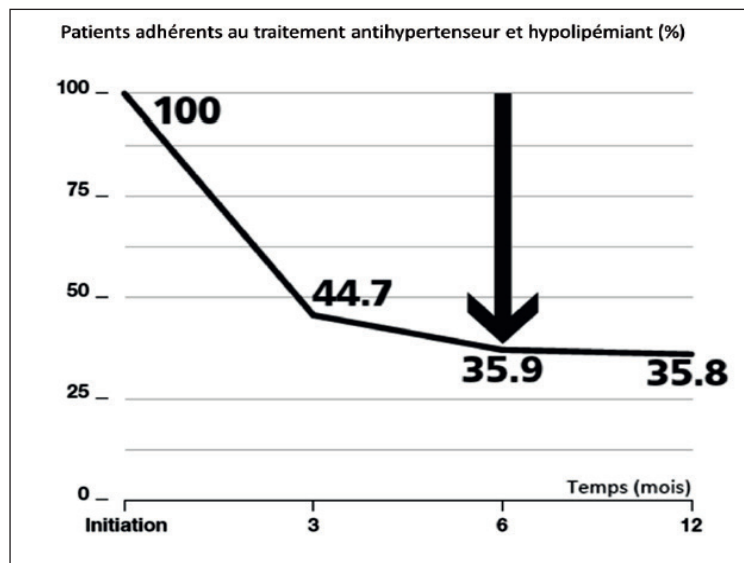


Figure 2. Défaut d'adhérence au traitement antihypertenseur et hypolipémiant au fil du temps (réf 9).

dus dans le bras «hypolipémiant» de l'étude ASCOT, qui a démontré qu'un traitement par combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril allait de pair avec une baisse significative du risque CV (6).

Malgré la disponibilité de ces molécules efficaces pour la prise en charge de l'HTA et de la dyslipidémie, la maîtrise de ces facteurs de risque reste imparfaite. En effet, certaines données montrent que jusque 2 patients sur 3 ont une pression artérielle et une hypercholestérolémie incontrôlées (10). Une des raisons de cet échec relatif réside, notamment, dans le manque d'adhérence au traitement. On peut d'ailleurs observer que seulement 1 patient sur 3 reste adhérent au traitement antihypertenseur et hypolipémiant après 6 mois de suivi (11) (Figure 2). Le manque d'adhérence aux traitements est un problème majeur pour ces patients à haut risque CV, souvent asymptomatiques. Cette non-adhérence au traitement antihypertenseur peut augmenter le risque de mortalité totale de 29 % tandis que celle liée à la non-prise de statines augmente de 45 % (12).

## MÉCANISMES D'ACTION

### ATORVASTATINE

L'atorvastatine, commercialisée depuis 1998, est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en

particulier du cholestérol (13). L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des particules de LDL circulantes. L'effet est donc double puisqu'il existe une inhibition de la synthèse et une augmentation de la captation hépatique du LDL-C. En outre, la prise de la statine entraîne non seulement une augmentation importante mais aussi prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale, une population habituellement résistante à de nombreux autres thérapeutiques hypolipémiantes. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme (14). La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs, ce qui permet une prise unique par jour couvrant les 24 heures à tout moment de la journée, y compris le matin (14). Des études qui comparent la prise matinale d'atorvastatine avec une prise le soir ont démontré qu'il n'y a pas de différence dans l'efficacité, quel que soit le moment de la prise d'atorvastatine (15, 16).

**PERINDOPRIL**

Le perindopril est un IEC à longue durée d'action, très bien étudié dans l'hypertension artérielle (17). Il agit en bloquant la formation de l'angiotensine II et de l'aldostérone et donc leurs actions indésirables sur les vaisseaux et le cœur. Le perindopril, comme tout inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), diminue les résistances vasculaires périphériques et l'expansion de la volémie (via la baisse de la rétention hydro-sodée induite par le SRAA). Par l'ensemble de ces mécanismes, il diminue la pression artérielle et la post-charge cardiaque. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. En règle générale, le débit sanguin rénal augmente aussi, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituellement inchangé. Le perindopril inhibe également l'angiotensine convertase tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur certains organes cibles comme le myocarde ou le rein. Le perindopril inhibe également la dégradation de la bradykinine. Cette préservation de bradykinine aide à la diminution de la pression artérielle en stimulant la libération des facteurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO); cependant, elle peut engendrer parfois une toux. L'action de la bradykinine protège l'endothélium vasculaire et diminue l'apoptose endothéliale. L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures grâce à son ratio vallée/pic qui est de l'ordre de 87-100 % (18).

**AMLODIPINE**

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle vasculaire. Le mécanisme d'action antihypertenseur est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. L'amlodipine exerce aussi un effet anti-angineux. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé. Néanmoins, l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants. D'une part, l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale et donc la post-charge. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tan-

dis que la fréquence cardiaque reste stable. D'autre part, le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport en oxygène au myocarde en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor). La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et donc également compatible avec une administration en une prise unique journalière (19).

**PHARMACOCINÉTIQUE**

Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez les sujets sains, l'administration concomitante d'atorvastatine 40 mg, de perindopril arginine 10 mg, et d'amlodipine 10 mg a entraîné une augmentation non cliniquement significative de 23 % de l'aire sous la courbe de l'atorvastatine. La concentration maximale de perindopril a été augmentée d'environ 19 %, sans incidence sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif, c'est-à-dire du perindoprilat. La vitesse et le degré d'absorption de l'amlodipine co-administrée avec l'atorvastatine et le perindopril ne sont pas significativement différents de ceux de l'amlodipine administrée seule. Compte tenu de la longue demi-vie des trois molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important du point de vue du contrôle de la pression artérielle et de l'observance thérapeutique (20).

**EFFICACITÉ DANS L'HYPERTENSION ET L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE**

L'atorvastatine a démontré son efficacité sur la baisse du LDL-C dans plusieurs études. L'effet de toutes les statines sur le taux de LDL-C a été étudié par Law et coll. dans trois méta-analyses : la première a impliqué 164 essais randomisés à court terme concernant six statines évaluant la réduction du LDL-C; la seconde impliquait 58 essais randomisés testant l'abaissement du taux de cholestérol par tous les moyens et son impact sur les événements cardiaques ischémiques; enfin, la troisième a impliqué 9 études de cohorte et les mêmes 58 essais randomisés ayant trait à la problématique des AVC. Parmi les statines actuellement disponibles dans la pratique quo-

tidienne, l'atorvastatine fournit une réduction très efficace du taux de LDL-C avec une diminution observée de 37 %, 43 % et 49 %, respectivement avec une posologie de 10 mg, 20 mg et 40 mg (21).

Perindopril et amlodipine sont des molécules reconnues dans le traitement de l'HTA et leur efficacité sur la réduction de la pression artérielle en monothérapie ou en combinaison est bien démontrée. L'étude SYMBIO, une étude longitudinale prospective, ouverte, de phase 4, comprenant 2.132 patients déjà traités pour une HTA avec un IEC et / ou un antagoniste calcique (principalement l'amlodipine), a démontré que la combinaison du perindopril et de l'amlodipine diminue significativement la pression artérielle indépendamment du traitement précédent. Dans la même étude, la combinaison du perindopril et de l'amlodipine a réduit la pression artérielle dès le premier mois de traitement, quel que soit le degré d'hypertension initial (22).

L'ajout d'une statine à un traitement par IEC et anticalcique présente aussi des avantages sur le plan de la pression artérielle. L'étude ACCOMPLISH a démontré que les patients qui recevaient un traitement hypolipémiant, un IEC, et un anticalcique avaient une plus forte chance d'atteindre un contrôle de la pression artérielle par rapport à ceux qui ne recevaient pas de traitement hypolipémiant (23).

#### **EFFICACITÉ SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES**

L'association atorvastatine-perindopril-amlodipine a démontré son efficacité au niveau de la morbi-mortalité chez les patients hypertendus avec des facteurs de risque dans l'étude ASCOT-LLA, et chez les patients coronariens dans une sous-analyse de l'étude EUROPA. Cette dernière a démontré que l'ajout de perindopril à un traitement par un antagoniste calcique et un hypolipémiant entraînait une baisse significative ( $p = 0,023$ ) de 46 % du critère combiné de la mortalité CV, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque. Dans cette analyse, il a également été constaté une baisse du risque de mortalité totale (58 %;  $p = 0,027$ ), du risque de mortalité CV (71 %;  $p = 0,028$ ) et du risque de mortalité (28 %;  $p = 0,28$ ) ainsi que de l'insuffisance cardiaque (41 %;  $p = 0,66$ ) (9).

L'étude ASCOT-LLA a démontré que l'association spécifique des molécules d'atorvas-

tatine, de perindopril et d'amlodipine réduisait le risque CV de manière significative chez les patients hypertendus avec facteurs de risque. Dans l'étude ASCOT, 10.305 patients avec un taux de cholestérol total  $\leq 6,5$  mmol/l étaient inclus dans le bras lipidique et randomisés dans un groupe placebo et un groupe traité avec l'atorvastatine. Cet essai a démontré que les patients sous atorvastatine avaient une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde non fatal et de maladie coronaire fatale de 53 % ( $p < 0,001$ ) (6). Une sous-analyse de l'étude ASCOT-LLA chez des patients traités pendant la durée complète de l'étude avec l'association libre d'atorvastatine, de perindopril et d'amlodipine (équivalente au Lipertance®) démontre une réduction de 42 % (HR 0,58 IC : 0,40 - 0,85) du risque relatif de la mortalité CV infarctus du myocarde non fatal, ou AVC par comparaison aux patients traités par l'association d'atorvastatine, d'aténolol et de bendrofluméthiazide. Des effets similaires sont observés pour les autres objectifs de cette sous-analyse (24).

#### **SYNERGIE ANTI-ATHÉROSCLÉROTIQUE D'ATORVASTATINE-PERINDOPRIL-AMLODIPINE**

Les résultats positifs de la combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril indiquent une potentielle action synergique de ces trois molécules. La stabilité accrue des plaques athérosclérotiques et la différenciation améliorée des cellules musculaires lisses lors d'un traitement par combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril peuvent expliquer les bénéfices CV. L'atorvastatine, l'amlodipine et le perindopril ont, tous trois, des propriétés anti-athérosclérotiques avérées. Ils inhibent le dysfonctionnement endothélial, l'oxydation des LDL, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ainsi que la dégradation de la capsule fibreuse de la plaque athérosclérotique. Cette triple thérapie entraîne probablement la stabilisation de la plaque athérosclérotique existante (9).

#### **LE DÉFAUT D'ADHÉRENCE**

Une méta-analyse de trois grandes études sur l'utilisation des associations fixes démontre que l'utilisation de celles-ci augmente l'adhérence thérapeutique de 44 % chez ceux qui ont une mauvaise adhérence à la base (24). Le recours à la «polypill» représente donc un

moyen d'améliorer l'adhérence au traitement (observance thérapeutique) (25). Les autres avantages potentiels d'une association fixe sont : un spectre thérapeutique plus large via des mécanismes d'action complémentaires comme évoqué supra, une durée d'action plus longue grâce à une meilleure pharmacodynamique, une réduction des effets indésirables grâce à l'usage de dosages plus faibles, et un coût moindre pour le patient et la société.

## PRÉSENTATION ET INDICATIONS

Lipertance® est disponible sous forme de comprimés pelliculés, en trois présentations variant les doses d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine. Lipertance® est indiqué, dans le traitement de l'HTA et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies. Le traitement habituel est d'un comprimé par jour le matin avant le repas.

Les trois dosages disponibles associent atorvastatine 20 mg avec perindopril 5 mg ou 10 mg et amlodipine 5 mg, ou atorvastatine 40 mg avec perindopril 10 mg et amlodipine 10 mg. Le profil de tolérance et de sécurité des trois molécules composant l'association fixe Lipertance® est bien connu. Les contre-indications et mises en garde sont évidemment celles des composés séparés.

## CONCLUSION

L'association fixe d'atorvastatine, perindopril et amlodipine (Lipertance®) offre une option innovante pour le traitement des patients hypertendus et/ou des patients coronariens présentant une hypercholestérolémie. La synergie anti-athérosclérotique des mono-composants amène des bénéfices qui se traduisent en une protection CV prouvée dans de grandes études cliniques. L'application de cette association fixe dans la pratique clinique pour traiter le risque CV global du patient entraîne une amélioration de l'adhérence thérapeutique, une amélioration de l'efficacité du traitement et une protection CV accrue. Lipertance® est la première association fixe combinant une statine, un IEC et un anticalcique dans la prévention primaire et secondaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, et al.— Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012, 925046.
2. Keith C Ferdinand.— Primary prevention trials: lessons learned about treating high-risk patients with dyslipidemia without known cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21, 1091-1097.
3. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, et al.— Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*, 2005, 365, 434-441.
4. Scheen AJ, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram®) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronaire. *Rev Med Liege*, 2009, 64, 223-227.
5. Scheen AJ, Lancellotti P, Krzesinski JM.— Combinaison fixe perindopril-indapamide-amlodipine (Triplixam®) pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege*, 2014, 69, 565-570.
6. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.— ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*, 2006, 27, 2982-2988.
7. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al.— A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380, 2224-2260.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.— 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*, 2013, 22, 193-278.
9. Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ.— Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16, 241-253.
10. Egan BM, Li J, Qanungo S, et al.— Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation*, 2013, 128, 29-41.
11. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al.— Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*, 2005, 23, 165, 1147-1152.
12. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al.— Adherence to cardiovascular therapy : a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*, 2013, 34, 2940-2948.
13. Scheen AJ.— Pharma-clinics. Le médicament du mois. L'atorvastatine (Lipitor®). *Rev Med Liege*, 1998, 53, 374-377.
14. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/sortis\\_6\\_12/WC500013167.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/sortis_6_12/WC500013167.pdf)



15. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, et al.— Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*, 1996, **36**, 604-609.
16. Plakogiannis R, Cohen H, Taft D.— Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, **62**, 2491-2494.
17. Ghiadoni L.— Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 1633-1642.
18. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Coversyl\\_30/WC500010686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Coversyl_30/WC500010686.pdf)
19. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Amlovita\\_29/WC500010665.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Amlovita_29/WC500010665.pdf)
20. Résumé des caractéristiques du produit Lipertance®. <http://bjijsluiters.fagg-afmips.be/registrationSearchServlet?key=BE482942&leafletType=rcp>
21. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.— Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **326**, 1423.
22. Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al.— Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig*, 2012, **32**, 603-612.
23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.— ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2417-2428.
24. Huffman MD.— The polypill : from promise to pragmatism. *PLoS Med*, 2015, **12**, e1001862.
25. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire : la «polypill», une solution pour vaincre l'inertie clinique et le manque d'observance ? *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 267-272.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr R. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : [regis.radermecker@chu.ulg.ac.be](mailto:regis.radermecker@chu.ulg.ac.be)





**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** LIPERTANCE 10mg/5mg/5mg- LIPERTANCE 20mg/5mg/5mg- LIPERTANCE 20mg/10mg/5mg-LIPERTANCE 20mg/10mg/10mg- LIPERTANCE 40mg/10mg/10mg: Comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 10 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 6,94 mg de béslate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de béslate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 40 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de béslate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (27,46 mg pour Liptance 10/5/5 mg, 54,92 mg pour Liptance 20/5/5 mg, 20/10/5 et 20/10/10 mg, et 109,84 mg pour Liptance 40/10/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Liptance 10/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre gravé avec « 10 » sur une face et « 5 » sur l'autre face. Liptance 20/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8 mm de diamètre gravé avec « 20 » sur une face et « 5 » sur l'autre face. Liptance 20/10/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé avec « 20 » sur une face et « 10 » sur l'autre face. Liptance 20/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 12,7 mm de diamètre gravé avec « 20 » sur une face et « 10 » sur l'autre face. Liptance 40/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé avec « 40 » sur une face et « 10 » sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Liptance est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronarienne stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être réalisée avec les composants pris séparément. Patients atteints d'insuffisance rénale : Liptance peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. **Sujets âgés :** Les patients âgés peuvent être traités par Liptance suivant l'état de leur fonction rénale. **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Liptance doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Liptance est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Liptance chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Voir orale. Liptance doit être pris en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ; Hypertension sévère ; Choc (y compris choc cardiogénique) ; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé) ; Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde ; Antécédent d'angio-œdème (Œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC ; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ; L'association de Liptance à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DGC [débit de filtration glomérulaire]  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Effets hépatiques :** Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement et les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques (transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale) ou qui présentent une affection hépatique évolutive doivent arrêter le traitement. A utiliser avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Effets sur les muscles squelettiques :** Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de CPK ( $> 10$  fois la LSN) ou apparition de symptômes musculaires accompagnés d'une élévation du taux de CPK  $> 5$  fois la LSN ou si une rhabdomyolyse est suspectée. Des précautions sont à prendre quand Liptance est associé avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine et ainsi majorer le risque de rhabdomyolyse, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, kétoconazole, ritonavir...). **Pneumopathie interstitielle :** En cas de suspicion, le traitement doit être interrompu. **Diabète :** Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement. **Patients insuffisants cardiaque :** A utiliser avec précaution. **Hypertension :** Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypertension symptomatique (déplétion volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténose des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique :** A utiliser avec précaution. **Contre-indications :** Transplantation rénale : Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. **Insuffisance rénale :** Contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. L'amlopidine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopidine n'est pas dialysable. **Patients hémodialysés :** A utiliser avec précaution. **Hypersensibilité/Angio-œdème :** Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-œdème. **Réactions anaphylactoides pendant une aphasie des lipoprotéines de basse densité (LDL) :** Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoides menaçant la vie du patient, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation :** Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neuropathie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anémie :** A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Particularités ethniques :** Peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle et provoquer un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs. **Toux :** Disparaît à l'arrêt du traitement. **Intervention chirurgicale/Anesthésie :** Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie :** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, d'âge ( $> 70$  ans), de diabète, de déshydratation, de décompensation cardiaque aiguë, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substitués du sel contenant du potassium. L'association avec du lithium : Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :** 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 n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Intolérance au galactose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en lactase de Lapp :** Déconseillé. **INTERACTIONS :** **Contre-indiqué :** Aliskiren (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). **Déconseillé :** Inhibiteurs du CYP3A4, aliskiren, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamfène, amiloride, eplerone, spironolactone), sels de potassium, dantrolène (infiltration), pamplemousse et jus de pamplemousse. **Précautions d'emploi :** Inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibroïque, inhibiteurs des transporteurs, warfarine, anti-inflammatoires (insulines, hypoglycémisants oraux), baclofène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris aspirine  $\geq 3$ g/jour), raccacodril, inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, antidiabétiques oraux, antipsychotiques/anesthésiques, ou, digoxine, atorvastatine, warfarine ou ciclosporine, tacrolimus, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. **FERTILITE :** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** L'aptitude à réagir peut être altérée si les patients présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémies, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, modifications du transit, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolences, sensations vertigineuses, palpitations, flush, douleurs abdominales, œdème, fatigue, paresthésie, déficience visuel, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $\leq 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $\leq 1/1000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10000$ ), indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Nasopharyngite ; Atorvastatine Fréquent Rhinite ; Perindopril Très rare Amibiase ; Perindopril Fréquent Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopenie ; Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopénie/neutropénie ; Perindopril Très rare Amibiase ; Perindopril Très rare Eosinophilie ; Perindopril Fréquent Agranulocytose ou pancytopenie ; Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH ; Perindopril Très rare Affections du système immunitaire : Hypersensibilité ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Anaphylaxie ; Atorvastatine Très rare Affections du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Hypoglycémie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Hyponatrémie ; Perindopril Fréquent Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement ; Perindopril Peu fréquent Anorexie ; Atorvastatine Peu fréquent Affections psychiatriques : Insomnie ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Altération de l'humeur (y compris l'anxiété) ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Trouble du sommeil ; Perindopril Peu fréquent Dépression ; Amlopidine Peu fréquent Cauchemars ; Atorvastatine Peu fréquent Etat confusionnel ; Perindopril Très rare Amlopidine Rare Affections du système nerveux : Somnolence ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent Etourdissements ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Céphalées ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Tremblements ; Amlopidine Peu fréquent Dysgueusie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Syncope ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypoesthésie ; Atorvastatine : Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Paresthésie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypertonie ; Amlopidine Très rare Neuropathie périphérique ; Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque ; Perindopril Très rare Amnésie ; Atorvastatine Peu fréquent Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal) ; Amlopidine Inconnu Affections oculaires : Déficience visuel ; Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diplopie ; Amlopidine Fréquent Trouble visuel ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Acouphènes ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vertiges ; Perindopril Fréquent Perte d'audition ; Atorvastatine Très rare Affections cardiaques : Infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque ; Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Angine de poitrine ; Perindopril Très rare Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) ; Perindopril Très rare Amlopidine Fréquent Tachycardie ; Perindopril Peu fréquent Palpitations ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent. **Affections vasculaires :** Hypotension (et effets liés à l'hypotension) ; Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vasculite ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Flush ; Amlopidine Fréquent Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Douleurs pharyngolaryngées ; Atorvastatine Fréquent Epistaxis ; Atorvastatine Fréquent Toux ; Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Dyspnée ; Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bronchospasme ; Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles ; Perindopril Très rare Affections gastro-intestinales : Nausées ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Vomissements ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur abdominale haute et basse ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Dyspepsie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diarrhée ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Constipation ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bouche sèche ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pancréatite ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Gastrite ; Amlopidine Très rare Hyperplasie gingivale ; Amlopidine Très rare Modification du transit ; Amlopidine Fréquent Eructation ; Atorvastatine Peu fréquent Flatulence ; Atorvastatine Fréquent Affections hépato-biliaires : Hépatite cytotolytique ou cholestatique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Ictère ; Amlopidine Très rare Cholestase ; Atorvastatine Rare Insuffisance hépatique ; Atorvastatine : Très rare Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rash ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Prurit ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Urticaire ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Pups ; Amlopidine Peu fréquent Changement de coloration cutanée ; Amlopidine Peu fréquent Hyperhidrose ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Exanthème ; Amlopidine Peu fréquent Alopecie ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Angioedème ; Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Amlopidine Très rare Dermite exfoliante ; Amlopidine Très rare Pemphigose ; Perindopril Peu fréquent Aggravation d'un psoriasis ; Perindopril Rare Syndrome de Stevens-Johnson ; Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Réactions de photosensibilité ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Necrolyse épidermique toxique ; Atorvastatine Rare Erythème multiforme ; Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Affections musculo-squelettiques et systémiques : Gonflement des articulations ; Atorvastatine Fréquent Œdème des chevilles ; Amlopidine Fréquent Douleurs des extrémités ; Atorvastatine Fréquent Arthralgie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Spasmes musculaires ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Myalgie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Dorsalgies ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Peu fréquent Cervicalgies ; Atorvastatine Fréquent Fatigue musculaire ; Atorvastatine Peu fréquent Myopathie ; Atorvastatine Rare Myosite ; Atorvastatine Rare Rhabdomyolyse ; Atorvastatine Rare Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture ; Atorvastatine Rare Myopathie nécrasante à médiation auto-immune ; Atorvastatine Indéterminée Affections du rein et des voies urinaires : Trouble de la miction ; Amlopidine Peu fréquent Nycturie ; Amlopidine Peu fréquent Pollakiurie ; Amlopidine Peu fréquent Insuffisance rénale ; Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë ; Perindopril Très rare Affections des organes de reproduction et du sein : Dysfonction érectile ; Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Gynécomastie ; Atorvastatine Très rare Amlopidine Peu fréquent Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Fatigue ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Œdème ; Amlopidine Très fréquent Douleur thoracique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur ; Amlopidine Peu fréquent Malaise ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Œdème périphérique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Pyrexie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Investigations : Augmentation de l'urée sanguine ; Perindopril Peu fréquent Augmentation de la créatinine plasmatique ; Perindopril Peu fréquent Élévation des enzymes hépatiques ; Perindopril Rare Amlopidine Très rare Élévation de la bilirubinémie ; Perindopril Rare Augmentation du poids ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Leucocyturie ; Atorvastatine Peu fréquent Diminution du poids ; Amlopidine Peu fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique ; Atorvastatine Fréquent Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase ; Atorvastatine Fréquent Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite ; Perindopril Très rare Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention : Chutes ; Perindopril Peu fréquent. \* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). \*\*Évoquant généralement une cholestase Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives ( $> 3$  fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels ; Dépression ; Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme ; Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedregractions@tagg.afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :** L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlopidine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRESENTATION :** Boîtes de 30, 90 (3 piluliers de 30). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Liptance 10mg/5mg/5mg : BE482880 - BE482897 Liptance 20mg/5mg/5mg : BE482906 - BE482915 Liptance 20mg/10mg/5mg : BE482924 - BE482933 Liptance 20mg/10mg/10mg : BE482942 - BE482951 Liptance 40mg/10mg/10mg : BE482960 - BE482977. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** Date d'information complète, se référer au RCP. BF PL N 03 17 - Date d'approbation du RCP abrégé: 26/06/2017.

Prix applicables depuis le 01/04/2017	Conditionnement	PRIX PUBLIC	TICKET MODÉRATEUR	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
LIPERTANCE 20 / 5 / 5	30 cp.	21,14 €	5,75 €	3,45 €
	90 cp.	49,11 €	12,66 €	7,52 €
LIPERTANCE 20 / 10 / 5	30 cp.	26,88 €	7,37 €	4,38 €
	90 cp.	65,68 €	14,80 €	9,80 €
LIPERTANCE 40 / 10 / 10	30 cp.	30,32 €	8,19 €	4,87 €
	90 cp.	77,95 €	14,80 €	9,80 €