

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lipercosyl 10 mg / 5 mg, gélules

[Lipercosyl 20 mg / 5 mg, gélules]

[Lipercosyl 40 mg / 5 mg, gélules]

[Lipercosyl 10 mg / 10 mg, gélules]

[Lipercosyl 20 mg / 10 mg, gélules]

[Lipercosyl 40 mg / 10 mg, gélules]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril.

Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril.

Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril.

Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril.

Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril.


Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril.


Excipient à effet notoire : saccharose (33,9 mg pour Lipercosyl 10/5 mg, 46,8 mg pour Lipercosyl 20/5 mg, 72,6 mg pour Lipercosyl 40/5 mg, 54,9 mg pour Lipercosyl 10/10 mg, 67,8 mg pour Lipercosyl 20/10 mg, 93,6 mg pour Lipercosyl 40/10 mg).


Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.


3. FORME PHARMACEUTIQUE


Gélule


Lipercosyl 10 mg / 5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo «  » imprimé en noir sur la tête bleu clair et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs.

Lipercosyl 20 mg / 5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo «  » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs.

Lipercosyl 40 mg / 5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 5 » imprimée en noir sur le corps bleu et le logo «  » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs.

Lipercosyl 10 mg / 10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo «  » imprimé en noir sur la tête vert clair et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs.

Lipercosyl 20 mg / 10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo «  » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs.

Lipercosyl 40 mg / 10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 10 » imprimée en noir sur le corps vert et le logo «  » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granules sphériques blancs ou légèrement blancs.

Les gélules en gélatine de taille 2 font environ 18 mm de long.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lipercosyl est indiqué comme traitement de substitution dans le cadre de la prise en charge du risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1) de l'adulte correctement contrôlé avec l'atorvastatine et le perindopril administrés de manière concomitante à la même dose mais sous forme de produits séparés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie habituelle est d'une gélule une fois par jour.

L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial.

Si une modification de la posologie est nécessaire, l'ajustement posologique doit se faire avec les composants individuels.

Les patients devront continuer un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard pendant toute la durée du traitement par Lipercosyl.

Co-administration avec d'autres médicaments

Pour les patients prenant du tipranavir, du ritonavir, du télaprévir ou de la ciclosporine en même temps que Lipercosyl, la dose d'atorvastatine dans Lipercosyl ne doit pas dépasser 10 mg / jour (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Pour les patients prenant des médicaments antiviraux contre l'hépatite C contenant du bocéprévir, de l'elbasvir/grazoprévir ou létermovir en prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus en même temps que Lipercosyl, la dose d'atorvastatine dans Lipercosyl ne doit pas dépasser 20 mg / jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'utilisation de Lipercosyl n'est pas recommandée chez les patients recevant létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients insuffisants rénaux

Lipercosyl peut être administré à des patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et ne convient pas à ceux ayant une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un ajustement posologique personnalisé avec les composants individuels (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Les personnes âgées peuvent être traitées par Lipercosyl selon leur fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

Lipercosyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lipercosyl est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre Lipercosyl en une prise quotidienne le matin avant le repas.

Ne pas mâcher ou écraser la gélule.

4.3. Contre-indications

- Ⓜ Hypersensibilité aux substances actives ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à une autre statine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Ⓜ Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ;
- Ⓜ Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.6);
- Ⓜ Utilisation concomitante d'antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir;
- Ⓜ Antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IEC ;
- Ⓜ Angioedème héréditaire ou idiopathique ;
- Ⓜ Association à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1) ;
- Ⓜ Utilisation concomitante avec un traitement à base de sacubitril/valsartan. Lipercosyl ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5) ;
- Ⓜ Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5) ;
- Ⓜ Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique, (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant l'atorvastatine et le perindopril s'appliquent à Lipercosyl.

Effets hépatiques

En raison de la présence d'atorvastatine dans Lipercosyl, des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés régulièrement. Ils doivent aussi être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une lésion du foie. 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), il est recommandé de réduire la dose d'atorvastatine en utilisant les composants individuels ou d'arrêter l'administration d'atorvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans de rares cas, les IEC comme le perindopril ont été associés à un syndrome commençant par un ictère cholestatique et évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. Les patients traités par Lipercosyl qui développent un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter de prendre le médicament et bénéficier d'un suivi médical approprié (voir rubrique 4.8).

Si l'on tient compte de l'effet de l'atorvastatine et du perindopril, Lipercosyl est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante inexplicée des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.3). Lipercosyl doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique, chez ceux consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection

hépatique. Si une modification de la posologie est nécessaire, l'ajustement posologique doit se faire avec les composants individuels.

Effets sur les muscles squelettiques

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

Dans les situations dans lesquelles les facteurs prédisposants de rhabdomyolyse ci-dessous ont été identifiés avant l'instauration du traitement :

- Ⓟ atteinte de la fonction rénale
- Ⓟ hypothyroïdie
- Ⓟ antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires
- Ⓟ antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté
- Ⓟ antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool
- Ⓟ chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de mesurer le taux de CPK 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, par exemple lors d'interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2)

une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées.

Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas débiter.

Mesure de la créatine phosphokinase

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

Pendant le traitement

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

Association avec d'autres médicaments

En raison de la présence d'atorvastatine, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque Liperkosyl est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux

utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, téléprévir, 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 avec Lipercosyl est nécessaire, le bénéfice / risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine ; il faut donc envisager une diminution posologique des composants individuels. 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).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

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

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

Myopathie nécrosante à médiation immunitaire

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation immunitaire est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la CPK sérique qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statine.

Pneumopathie interstitielle diffuse

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

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt au traitement par Lipercosyl. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales lorsqu'ils sont traités par Lipercosyl.

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

Hypotension

Les IEC, comme le perindopril, peuvent provoquer une chute de la pression artérielle. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volumique, par exemple ceux traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel, sous dialyse, ayant des diarrhées ou vomissements, ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée. Elle se produit préférentiellement chez ces patients qui présentent un degré sévère d'insuffisance cardiaque, en rapport avec l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une atteinte de la fonction rénale. L'initiation du traitement et l'adaptation posologique devront être réalisées sous stricte surveillance médicale chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les mêmes précautions s'appliquent aux patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une chute tensionnelle excessive peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident cérébrovasculaire.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg / mL (0,9%). Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

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

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres médicaments contenant un IEC comme le perindopril, Lipercosyl doit être donné avec précaution chez les patients ayant une sténose mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Transplantation rénale

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

Hypertension rénovasculaire

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

Atteinte de la fonction rénale

Lipercosyl peut être administré à des patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et ne convient pas à ceux atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min) ou d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un ajustement posologique individuel avec chacun des composants individuels séparés. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

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

Des augmentations souvent faibles et transitoires des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, surtout lorsque le perindopril était associé à un diurétique, ont été observées chez certains patients hypertendus sans antécédent apparent de maladie rénovasculaire. Cela concerne particulièrement les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie avec les composants individuels et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Lipercosyl peuvent être nécessaires.

L'effet de Lipercosyl n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les doses de Lipercosyl doivent respecter les recommandations posologiques de chaque composant individuel pris séparément.

Patients hémodialysés

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

Hypersensibilité/Angioœdème

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

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

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

Un angioœdème intestinal a été rarement signalé chez des patients traités par IEC. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, ce n'était pas précédé d'un angioœdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic a été effectué par un scanner abdominal, une échographie, ou lors d'une chirurgie et les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'IEC. L'angioœdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale chez un patient sous Lipercosyl.

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation

Certains patients recevant un médicament contenant un IEC, comme Lipercosyl, pendant un traitement de désensibilisation (par exemple avec du venin d'hyménoptère) ont eu des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces patients en interrompant temporairement les IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie

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

Particularités ethniques

Les IEC provoquent un plus grand taux d'angioœdème chez les patients à la peau noire que chez les patients n'ayant pas la peau noire.

Lipercosyl, qui contient l'IEC perindopril peut être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle chez les patients à la peau noire, en raison de la possibilité d'une plus grande prévalence de faibles taux de rénine dans ce type de population.

Toux

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

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, Lipercosyl peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Hyperkaliémie

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

Association au lithium

L'association du lithium et de médicaments contenant du perindopril, comme le Lipercosyl, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l'association d'IEC, d'antagoniste 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, d'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.

Hyperaldostéronisme primaire

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

Excipients

Comme ce médicament contient du saccharose, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ne doivent pas prendre Lipercosyl.

Taux de sodium

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

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

Aucune étude sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été menée avec Lipercosyl associé à d'autres médicaments, même si des études ont été réalisées avec l'atorvastatine et le perindopril séparément. Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par la prise concomitante d'IEC, d'ARA 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).

Médicaments augmentant le risque d'angioedème

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

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

Médicaments entraînant une hyperkaliémie

Bien que la kaliémie reste généralement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut se produire chez certains patients traités avec Lipercosyl. Certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques peuvent augmenter l'apparition d'hyperkaliémie comme : l'aliskiren, les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les IEC, les ARA II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les héparines, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole), le triméthoprime étant connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. L'association de ces médicaments augmente le risque d'hyperkaliémie. Par conséquent, l'association de Lipercosyl avec les médicaments susmentionnés

n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
Perindopril	Aliskiren	Le risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire augmente chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (voir rubrique 4.3).
	Traitements par circulation extra-corporelle	Les traitements par circulation extra-corporelle entraînant un contact avec des surfaces chargées négativement, tels que la dialyse ou l'hémofiltration avec certaines membranes de haute perméabilité (ex. membranes de polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextran, sont contre-indiqués, en raison d'un risque de réactions anaphylactoïdes sévères (voir rubrique 4.3). Si ce type de traitement est nécessaire, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une classe d'agent antihypertenseur différente doit être envisagée.
Atorvastatine	Glécaprévir/pibrentasvir	L'utilisation concomitante avec Lipercosyl est contre-indiquée en raison d'un risque accru de myopathie.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
Atorvastatine	Inhibiteurs puissants du CYP3A4	<p>L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments 1 (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 de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteur protéique peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4. L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) avec Lipercosyl doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec Lipercosyl s'avère nécessaire, la plus faible dose d'atorvastatine dans Lipercosyl doit être envisagée et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).</p>
	Inhibiteurs de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)	La co-administration de médicaments inhibiteurs de la BCRP (comme l'elbasvir ou le grazoprévir) peuvent augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine et le risque de myopathie ; par conséquent, une adaptation de la dose d'atorvastatine pourra être envisagé en fonction de la dose prescrite. La co-administration d'elbasvir ou de grazoprévir avec l'atorvastatine augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine d'un facteur 1,9 (voir Tableau 1) ; par conséquent, la dose d'atorvastatine dans Lipercosyl ne devra pas dépasser 20 mg / jour chez les patients traités simultanément par de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubriques 4.2 et 4.4).
	Pamplemousse ou jus de pamplemousse	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine. (voir Tableau 1).

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
Perindopril	Aliskiren	L'association de Lipercosyl et d'aliskiren est déconseillée chez les patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, en raison d'une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de dégradation de la fonction rénale et de morbi-mortalité cardiovasculaire.
	Traitement associant un IEC et un ARA II	Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints de maladie athéroscléreuse diagnostiquée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant une atteinte des organes cibles, le traitement concomitant par un IEC, comme le perindopril (présent dans Lipercosyl), et un ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le SRAA. Le double blocage (par exemple association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas individuels et définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.
	Estramustine	Risque d'augmentation des effets indésirables tel qu'un œdème angioneurotique (angioœdème)
	Lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques du lithium et donc de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. La prise de Lipercosyl avec du lithium n'est pas recommandée, mais si l'association s'avère nécessaire, un suivi attentif de la lithémie devra être réalisé (voir rubrique 4.4).
	Diurétiques épargneurs de potassium (par ex. triamtérène, amiloride, éplérénone, spironolactone), sels de potassium	Ces médicaments sont connus pour induire une hyperkaliémie (potentiellement fatale), notamment lorsqu'il existe une atteinte de la fonction rénale (effets hyperkaliémiques additifs). L'association de Lipercosyl avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si une utilisation concomitante est néanmoins indiquée, ils doivent être utilisés avec précaution et sous surveillance fréquente de la kaliémie et de la créatininémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi particulières

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
Atorvastatine	Inhibiteurs modérés du CYP3A4	Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines. Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi, une dose maximale plus faible de l'atorvastatine présente dans Lipercosyl doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place lors de l'association de Lipercosyl avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.
	Inducteurs du CYP3A4	L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine (voir Tableau 1). En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée de Lipercosyl et de rifampicine est conseillée, car une administration d'atorvastatine séparée dans le temps de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.
	Digoxine	À l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine (voir Tableau 2). Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
	Ézétimibe	L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et Lipercosyl. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
	Acide fusidique	Comme pour les autres statines, des événements musculaires, comme les rhabdomyolyses, ont été rapportés en pratique après la commercialisation en cas d'administration concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. L'utilisation concomitante de Lipercosyl et d'acide fusidique n'est pas recommandée. Il convient d'envisager de passer à un traitement par le seul composant individuel, perindopril lorsqu'un arrêt de l'administration de Lipercosyl est nécessaire. Le traitement par une statine peut être réintroduit 7 jours après la dernière administration d'acide fusidique.
	Gemfibrozil /dérivés de l'acide fibrique	Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses (voir Tableau 1). Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, la plus faible dose d'atorvastatine dans Lipercosyl permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).
	Inhibiteurs des transporteurs	Les inhibiteurs des transporteurs protéiques (tels que la ciclosporine, létermorvir) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1). L'utilisation de Lipercosyl n'est pas recommandée chez les patients recevant létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
	Warfarine	<p>Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 secondes, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par l'atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par Liperkosyl chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, il pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine présente dans Liperkosyl est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.</p>
Perindopril	Antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux)	Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble se produire plus particulièrement au cours des premières semaines de l'association de ces traitements et chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.
	Baclofène	Augmentation de l'effet antihypertenseur. Surveiller la pression artérielle et adapter la posologie de l'antihypertenseur si nécessaire.
	Diurétiques non-épargneurs de potassium	Les patients traités par diurétiques, et en particulier ceux présentant une hypovolémie et/ou une déplétion hydrosodée, peuvent être sujets à une forte diminution de la pression sanguine après l'instauration du traitement par un IEC. L'effet hypotenseur peut être diminué en interrompant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel avant d'instaurer le traitement par des doses faibles et progressives de perindopril.
	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour	<p>Quand les IEC sont administrés simultanément à des AINS (tels que l'acide acétylsalicylique utilisé comme anti-inflammatoire, les inhibiteurs COX-2 et les AINS non sélectifs) une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.</p> <p>La prise concomitante d'IEC et d'AINS peut conduire à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, incluant un risque d'insuffisance rénale aiguë, et à une</p>

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
		<p>augmentation de la kaliémie, notamment chez les patients avec une altération préexistante de la fonction rénale. L'association de Lipercosyl et d'AINS doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et des mesures doivent être prises pour contrôler la fonction rénale, en début de traitement, puis périodiquement.</p>

Associations à prendre en compte

Composant	Interaction connue avec le produit	Interaction avec un autre produit
Atorvastatine	Colchicine	Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'association d'atorvastatine et de colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.
	Colestipol	L'association d'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (d'environ 25%). Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.
	Contraceptifs oraux	L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol (voir Tableau 2).
Perindopril	Sympathomimétiques	Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.
	Antidépresseurs tricycliques/ Antipsychotiques /Anesthésiques	L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut conduire à une accentuation de la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).
	Sels d'or	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices au visage, nausées, vomissement et hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et un IEC (dont le perindopril) de façon concomitante.
	Antihypertenseurs et vasodilatateurs	L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de Liperkosyl. L'utilisation concomitante de trinitrine et d'autres dérivés nitrés, ou autres vasodilatateurs, peut accentuer la baisse de pression artérielle.

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

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine			
	Dose (mg)	Variation de la SSC ^{&}	Recommandations cliniques #	
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20ème jour	↑ 9,4 fois	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg / jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.	
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, DU	↑ 7,9 fois		
Ciclosporine 5,2 mg / kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	↑ 8,7 fois		
Lopinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 5,9 fois	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 supérieures à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.	
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	↑ 4,4 fois		
Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 57, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 418, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,9 fois		
Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,3 fois		
Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours	40 mg, DU	↑ 3,3 fois		
Fosamprenavir 700 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 2,5 fois		
Fosamprenavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 2,3 fois		
Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours	20 mg, DU	↑ 3,29 fois		La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de produits contenant du létermovir.
Nelfinavir 1 250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	↑ 1,7 fois [^]		Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 mL 1x/jour *	40 mg, DU	↑ 37%	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.	
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	↑ 51% [^]	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.	
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑ 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 spécifique.	
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 4 semaines	↓ moins de 1% [^]	Pas de recommandation spécifique.	
Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines	40 mg 1x/jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.	
Suspension antiacide	10 mg 1x/jour pendant 4	↓ 35% [^]	Pas de recommandation spécifique.	

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Variation de la SSC ^{&}	Recommandations cliniques #
d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4x/jour, 2 semaines	semaines		
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41%	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	↑ 30%	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 35%	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 3%	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 2,3 fois	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	↑ 8,3 fois	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Elbasvir 50 mg 1x/jour /Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours	10 mg DU	↑ 1,95 fois	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg / jour en cas de co-administration avec l'elbasvir ou le grazoprévir.

SSC = surface sous la courbe ; DU = dose unique

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

& les données exprimées en modification « x-fois » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante de deux produits et l'atorvastatine seule (c'est à dire, 1 fois = pas de modification du rapport). Les données exprimées en « % de changement » représentent la différence en% par rapport à l'atorvastatine seule (c'est à dire, 0% = aucun changement).

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la significativité clinique.

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

** rati** basé sur un échantillon prélevé 8-16 h après la dose.

^ Activité totale en équivalent atorvastatine

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

Posologie de l'atorvastatine	Médicament coadministré		
	Médicament/dose (mg)	Variation de la SSC &	Recommandations cliniques
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	↑ 15%	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
40 mg 1x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/j, 2 mois - noréthindrone, 1 mg - éthinylestradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	*Phénazone, 600 mg DU	↑ 3%	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour / Ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	Pas de variation	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours	↓ 27%	Pas de recommandation spécifique.
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour / Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	Pas de variation	Pas de recommandation spécifique.

SSC = surface sous la courbe

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

* Les données exprimées en « % de changement » représentent la différence par rapport à l'atorvastatine seule (c'est à dire, 0% = aucun changement).

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement par Lipercosyl (voir rubrique 4.3).

Grossesse

D'après les données existantes décrites ci-dessous pour les composants individuels, Lipercosyl est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Atorvastatine

La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Pour ces raisons, l'atorvastatine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée.

Perindopril

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Pour ces raisons, la prise d'IEC n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse. La prise d'IEC est contre-indiquée pendant le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse.

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel en raison du risque d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

D'après les données existantes décrites ci-dessous pour les composants individuels, Lipercosyl est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Atorvastatine

On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par l'atorvastatine ne doivent pas allaiter leur nourrisson.

L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Perindopril

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

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur la fertilité en cas de traitement par Lipercosyl.

Atorvastatine

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

Perindopril

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

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

Aucune étude relative à l'effet de Lipercosyl sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

- Ⓢ L'atorvastatine n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
- Ⓢ Le perindopril n'a aucun effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais des réactions individuelles liées à une faible pression artérielle peuvent apparaître chez certains patients, en particulier au début du traitement ou en cas d'association à un autre médicament antihypertenseur.

Par conséquent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être diminuée chez les patients prenant Lipercosyl.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil :

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine et le perindopril administrés séparément sont : rhinopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémie, étourdissements, céphalée, dysgueusie, paresthésie, défauts visuels, acouphène, vertige, hypotension, douleur pharyngolaryngée,

épistaxis, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleur abdominale haute et basse, dyspepsie, diarrhée, constipation, flatulence, rash, prurit, gonflement de l'articulation, extrémités douloureuses, arthralgie, contractures musculaires, myalgie, dorsalgie, asthénie, test hépatique anormal, créatine phosphokinase sanguine augmentée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par atorvastatine et perindopril, administrés sous forme d'association fixe ou séparément, et sont répertoriés selon la classification de système d'organes MedDRA et listés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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	
		Atorvastatine	Perindopril
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	-
	Rhinite	-	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Rare	Très rare
	Leucopénie/Neutropénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Éosinophilie	-	Peu fréquent*
	Agranulocytose/Pancytopénie (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Anémie hémolytique chez les patients ayant une déficience congénitale en G-6PDH (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent	-
	Anaphylaxie	Très rare	-
Troubles endocriniens	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	-	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent	-
	Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 and 4.5)	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Hyponatrémie	-	Peu fréquent*
	Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)	-	Peu fréquent*
	Anorexie	Peu fréquent	-
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent	-
	Dépression	-	Peu fréquent*
	Humeur modifiée	-	Peu fréquent
	Trouble du sommeil	-	Peu fréquent
	Cauchemar	Peu fréquent	-
	État confusionnel	-	Très rare
Affections du système nerveux	Somnolence	-	Peu fréquent*
	Étourdissement	Peu fréquent	Fréquent
	Céphalée	Fréquent	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence	
		Atorvastatine	Perindopril
	Syncope	-	Peu fréquent*
	Hypoesthésie	Peu fréquent	-
	Paresthésie	Peu fréquent	Fréquent
	Neuropathie périphérique	Rare	-
	Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Amnésie	Peu fréquent	-
Affections oculaires	Défauts visuels	Rare	Fréquent
	Vision trouble	Peu fréquent	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	Fréquent
	Vertige	-	Fréquent
	Perte auditive	Très rare	-
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Angine de poitrine (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Arythmie	-	Très rare
	Tachycardie	-	Peu fréquent*
	Palpitations	-	Peu fréquent*
Affections vasculaires	Hypotension (et effets liés à l'hypotension)	-	Fréquent
	Vascularite	-	Peu fréquent*
	Bouffée congestive	-	Rare*
	Phénomène de Raynaud	-	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur pharyngolaryngée	Fréquent	-
	Épistaxis	Fréquent	-
	Toux	-	Fréquent
	Dyspnée	-	Fréquent
	Bronchospasme	-	Peu fréquent
	Pneumopathie à éosinophiles	-	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent	Fréquent
	Vomissement	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur abdominale haute et basse	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence	
		Atorvastatine	Perindopril
	Bouche sèche	-	Peu fréquent
	Pancréatite	Peu fréquent	Très rare
	Éructation	Peu fréquent	-
	Flatulence	Fréquent	-
Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Très rare
	Cholestase	Rare	-
	Insuffisance hépatique	Très rare	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent	Fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Fréquent
	Urticaire (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperhidrose	-	Peu fréquent
	Aggravation de psoriasis	-	Rare*
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Angioœdème (voir rubrique 4.4)	Rare	Peu fréquent
	Pemphigoïde	-	Peu fréquent*
	Syndrome de Stevens-Johnson	Rare	-
	Réactions de photosensibilité	-	Peu fréquent*
	Nécrolyse épidermique toxique	Rare	-
	Érythème polymorphe	Rare	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Gonflement de l'articulation	Fréquent	-
	Extrémités douloureuses	Fréquent	-
	Arthralgie	Fréquent	Peu fréquent*
	Contractures musculaires	Fréquent	Fréquent
	Myalgie	Fréquent	Peu fréquent*
	Dorsalgie	Fréquent	-
	Cervicalgie	Peu fréquent	-
	Fatigue musculaire	Peu fréquent	-
	Myopathie	Rare	-
	Myosite	Rare	-
	Rhabdomyolyse	Rare	-
	Déchirure musculaire	Rare	-
	Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture	Rare	-
	Syndrome de type lupus	Très rare	-
	Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)	Indéterminée	-
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	-	Peu fréquent
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence	
		Atorvastatine	Perindopril
	Anurie/oligurie	-	Rare*
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	-	Peu fréquent
	Gynécomastie	Très rare	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Peu fréquent	Fréquent
	Fatigue	Peu fréquent	-
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Œdèmes périphériques	Peu fréquent	Peu fréquent*
	Fièvre	Peu fréquent	Peu fréquent*
Investigations	Urée sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
	Créatinine sanguine augmentée	-	Peu fréquent*
	Enzymes hépatiques augmentées	-	Rare
	Bilirubine sanguine augmentée	-	Rare
	Hémoglobine diminuée et hématocrite diminué (voir rubrique 4.4)	-	Très rare
	Poids augmenté	Peu fréquent	-
	Leucocytes urinaires positifs	Peu fréquent	-
	Test hépatique anormal	Fréquent	-
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Fréquent	-
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	-	Peu fréquent*

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

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement pertinentes (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8% des patients traités par l'atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients (voir rubrique 4.4).

Une augmentation du taux sérique de la CPK de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5% des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase au cours d'essais cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la LSN ont été constatés chez 0,4% des patients traités par l'atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Ⓢ Dysfonction sexuelle.
- Ⓢ Dépression.
- Ⓢ Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, particulièrement au cours d'un traitement de longue durée (voir rubrique 4.4).
Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél : (+352) 2478 5592
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune information relative à un surdosage de Lipercosyl chez l'homme.

Atorvastatine :

Symptômes et prise en charge

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

Perindopril :

Symptômes

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

Prise en charge

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg / mL (0,9%). Si une hypotension se produit, le patient devra être placé en décubitus. Si possible, une perfusion intraveineuse d'angiotensine II et/ou une injection intraveineuse de catécholamines peuvent aussi être réalisées. Le perindopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un pacemaker est indiqué lors d'une bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les concentrations sériques en électrolytes et en créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents réduisant les lipides sériques, en association. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, autres associations,

Code ATC : C10BX15

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMGCoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et en particulier du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

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

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

Perindopril

Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine, ECA). Cette enzyme de conversion, ou kinase, est une exopeptidase qui permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice, et provoque la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice en un heptapeptide inactif. L'inhibition de l'ECA induit une diminution de l'angiotensine II dans le plasma, conduisant à une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Comme l'ECA inactive la bradykinine, l'inhibition de l'ECA conduit aussi à une augmentation de l'activité des systèmes kallikréine-kinine locaux et circulants (et par conséquent aussi à une activation du système prostaglandines). Ce mécanisme peut contribuer à l'action hypotensive des IEC et est partiellement responsable de certains de leurs effets indésirables (comme la toux).

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

Insuffisance cardiaque :

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

Efficacité et sécurité clinique :

Lipercosyl n'a pas fait l'objet d'études portant sur la morbidité et la mortalité.

Atorvastatine

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

Il a été démontré que les diminutions du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de l'apolipoprotéine B diminuent le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie homozygote familiale

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

Athérosclérose

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering), a comparé l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de maladie cardiaque coronaire. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4% (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7% (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen du LDL-cholestérol a été réduit à $2,04 \pm 0,8$ mmol/L ($78,9 \pm 30$ mg / dL) par rapport à la valeur basale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 28 mg / dL). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-cholestérol a été réduit à $2,85 \pm 0,7$ mmol/L (110 ± 26 mg / dL) par rapport à la valeur basale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 26 mg / dL) (p < 0,0001). L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1% (groupe pravastatine : -18,4%, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20% (groupe pravastatine : -6,8%, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1% (groupe pravastatine : -22,0%, p < 0,0001). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-cholestérol de 2,9% (groupe pravastatine : +5,6%, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4% du taux de CRP (protéine C réactive) a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2% dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus à la dose de 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés aux doses plus faibles.

Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie.

Syndrome coronaire aigu

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1 538 patients dans le groupe atorvastatine; 1 548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde sans onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg / jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16% (p = 0,048). Cela a été principalement dû à une réduction de 26% des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (globalement, placebo : 22,2%, atorvastatine : 22,4%).

Le profil de la sécurité d'emploi de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était cohérent avec celui décrit à la rubrique 4.8.

Prévention de maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les maladies cardiaques coronaires fatales et non fatales 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 présentant des taux de cholestérol total $\leq 6,5$ 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 maladie cardiaque coronaire chez un parent du premier degré, ratio cholestérol total/HDL-cholestérol > 6 , maladie vasculaire périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'évènement cérébrovasculaire, 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 = 5 168) soit à un placebo (n = 5 137).

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

Évènement	Réduction du risque relatif (%)	Nb d'évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	p-value
Décès d'origine coronaire et IDM non fatals	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Total des évènements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Total des évènements coronariens	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹Sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée médiane de suivi de 3,3 ans.

IDM : infarctus du myocarde

La diminution des mortalités 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; cela pouvant être expliqué peut-être par le faible nombre d'évènement dans le groupe des femmes. Les mortalités totale et cardiovasculaire étaient numériquement plus élevées 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 antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue significativement le nombre de « décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde 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).

Dans une analyse post-hoc, un sous-groupe de patients randomisés sous le traitement à base d'amlodipine a été traité par perindopril et soit par atorvastatine (n = 1 950) soit par placebo (n = 1 926). Le risque de maladie cardiaque coronaire totale [infarctus du myocarde non-fatal (y

compris asymptomatique) + maladie cardiaque coronaire fatale] a été réduit de 42% (IC 95% [0,396;0,837]). Il existait également une réduction significative de 46% du risque de mortalité cardiovasculaire (IC 95% [0,344;0,854]), une réduction de 40% du critère composite mortalité cardiovasculaire + infarctus du myocarde + accident vasculaire cérébral (AVC) (IC 95% [0,461;0,779]), une réduction de 36% du critère composite maladie cardiaque coronaire totale + AVC fatal et non-fatal (IC 95% [0,490;0,846]), une réduction de 32% des événements coronariens totaux (IC 95% [0,516;0,883]) et une réduction de 29% de la mortalité toutes causes confondues (IC 95% [0,555;0,915]).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires fatals et non fatals dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes 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-cholestérol $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg / dL) et un taux de triglycérides $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg / dL).

Tous les patients avaient au moins un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants: hypertension, tabagisme en cours, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients ont reçu soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1 428) soit un placebo (n = 1 410) pendant une période médiane de 3,9 ans.

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

Évènement	Réduction du risque relatif (%)	Nb d'évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	p-value
Évènements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non-fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IDM (aigu fatal et non fatal, asymptomatique)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
AVC (fatals et non-fatals)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹Sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée médiane de suivi de 3,9 ans

IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage de l'artère coronaire ; ACTP : angioplastie coronaire transluminale percutanée ; AVC : accident vasculaire cérébral.

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 LDL-cholestérol 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).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur les AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents et sans antécédent de maladie cardiaque coronaire. Parmi eux, 60% des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL-cholestérol de 133 mg / dL (3,4 mmol/L). Le taux moyen de LDL-cholestérol était de 73 mg / dL (1,9 mmol/L) sous atorvastatine et de 129 mg / dL (3,3 mmol/L) sous placebo. La durée médiane du suivi a été de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine ont diminué de 15% le risque de survenue d'AVC fatal ou non fatal (critère principal), soit un risque relatif par rapport au placebo de 0,85 (IC 95% [0,72 ;1,00] ; p = 0,05) ou de 0,84 (IC 95% [0,71 ;0,99] ; p = 0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1% (216/2 365) chez les patients traités par atorvastatine versus 8,9% (211/2 366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuaient la fréquence des AVC ischémiques de 9,2% (218/2 365) versus 11,6% (274/2 366) sous placebo (p = 0,01), et augmentaient la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3% (55/2 365) versus 1,4% (33/2 366) sous placebo (p = 0,02).

- Ⓢ Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (IC 95% [0,84 ;19,57]). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95% [0,27 ;9,82]).
- Ⓢ Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95% [1,71 ;14,61]). Le risque d'AVC ischémique était par contre plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo); soit un risque relatif de 0,76 (IC 95% [0,57 ;1,02]). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6% (7/45) sous atorvastatine versus 10,4% (5/48) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9% (77/708) sous atorvastatine versus 9,1% (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Perindopril

Hypertension

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

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

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

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

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

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

Le perindopril réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

Insuffisance cardiaque

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

Les études chez l'insuffisant cardiaque ont démontré :

- Ⓢ une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et droit,
- Ⓢ une diminution des résistances vasculaires périphériques totales,
- Ⓢ une augmentation du débit cardiaque et une amélioration de l'index cardiaque.

Dans des études comparatives, la première administration de 2,5 mg de perindopril arginine aux patients souffrant d'une insuffisance cardiaque légère à modérée n'a pas été associée à une diminution significative de la pression artérielle par rapport au placebo.

Patients atteints d'une coronaropathie stable

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

Douze mille deux cent dix-huit (12 218) patients âgés de plus de 18 ans ont été randomisés sous 8 mg de perindopril tert-butylamine (correspondant à 10 mg de perindopril arginine) (n = 6 110) ou sous placebo (n = 6 108).

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

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

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

Lors de la randomisation, 89,41% des patients traités par hypolipémiant ont reçu des statines (89,02% dans le groupe perindopril et 89,80% dans le groupe placebo).

Dans un sous-groupe de patients traités par hypolipémiant, qui a été défini dans une analyse post-hoc de l'étude EUROPA, l'addition de perindopril à l'hypolipémiant (n = 3 534) a révélé une réduction significative de 1,7% du risque absolu (RRR de 21,8%, IC 95% [0,634;0,964] par rapport au placebo associé à l'hypolipémiant (n = 3 499) pour le critère composite comprenant mortalité cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde non-fatal et arrêt cardiaque réanimé.

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

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un 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 cérébrovasculaire 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, de lésion du rein 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 un 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 AVC 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

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement de l'enfant par Liperkosyl.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains, l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine, de 10 mg de perindopril arginine et de 10 mg d'amlodipine a entraîné une augmentation de 23%, cliniquement non significative, de la surface sous la courbe (SSC) de l'atorvastatine. La concentration maximale de perindopril a augmenté d'environ 19%, mais les paramètres pharmacocinétiques du perindoprilate, le métabolite actif, n'ont pas été modifiés. La vitesse et l'importance de l'absorption de l'amlodipine en cas d'administration concomitante avec l'atorvastatine et le perindopril n'étaient pas significativement différentes de celles de l'amlodipine administrée seule.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains, l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine, de 10 mg de perindopril arginine et de 100 mg d'acide acétylsalicylique a entraîné une augmentation de 32% de la concentration maximale de perindopril, mais les paramètres pharmacocinétiques du perindoprilate, le métabolite actif, n'ont pas été modifiés. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été identifiée pour l'atorvastatine, l'acide acétylsalicylique et leurs métabolites respectifs.

Atorvastatine

Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes en 1 à 2 heures. L'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95% à 99% en comparaison à une solution orale. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12%, la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMGCoA réductase étant d'environ 30%. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entérohépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMGCoA 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 1 (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 le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune, l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Sexe

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

Patients insuffisants rénaux

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

Patients insuffisants hépatiques

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la C_{max} et environ 11 fois pour la SSC) chez les patients présentant une maladie hépatique chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

Polymorphisme SLOC1B1

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

Perindopril

Absorption

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

Biotransformation

Le perindopril est une prodrogue. Vingt-sept pour cent (27%) de la dose administrée de perindopril est retrouvé dans le compartiment sanguin sous forme de perindoprilate, le métabolite actif. En plus du perindoprilate actif, le perindopril produit 5 métabolites, tous inactifs. Le pic de concentration plasmatique du perindoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

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

Linéarité

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

Distribution

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

Élimination

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Patients insuffisants rénaux

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

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

Patients cirrhotiques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec Lipercosyl.

Atorvastatine

Toxicité de la reproduction et effets sur la fertilité

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

Carcinogénèse, mutagénèse

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une SSC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Perindopril

Toxicité chronique

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

Toxicité de la reproduction et effets sur la fertilité

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

Carcinogénèse, mutagénèse

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

- Ⓢ Talc (E553b)

Granulés d'atorvastatine

- Ⓢ Carbonate de calcium (E170)
- Ⓢ Hydroxypropylcellulose (E463)
- Ⓢ Polysorbate 80 (E433)
- Ⓢ Croscarmellose sodique (E468)
- Ⓢ Sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs)

Granulés de perindopril arginine

- Ⓢ Hydroxypropylcellulose (E463)
- Ⓢ Sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs)

Enveloppe de la gélule

Lipercosyl 10/5 mg, 20/5 mg et 40/5 mg

- Ⓢ Dioxyde de titane (E171)
- Ⓢ Bleu brillant FCF (E133)
- Ⓢ Gélatine

Lipercosyl 10/10 mg, 20/10 mg et 40/10 mg

- Ⓢ Dioxyde de titane (E171)
- Ⓢ Bleu brillant FCF (E133)
- Ⓢ Oxyde de fer jaune (E172)
- Ⓢ Gélatine

Ingrédients de l'encre

- Ⓢ Gomme laque (E904)
- Ⓢ Propylène glycol (E1520)
- Ⓢ Solution d'ammoniaque fort (E527)
- Ⓢ Oxyde de fer noir (E172)
- Ⓢ Hydroxyde de potassium (E525).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lipercosyl 10/5 mg

- Ⓢ 10 gélules dans un récipient en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène basse densité
- Ⓢ 30 gélules dans un récipient en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène basse densité
- Ⓢ 90 (3 x 30) gélules dans 3 récipients en polypropylène fermés par un bouchon en polyéthylène basse densité
- Ⓢ 100 gélules dans un flacon en polyéthylène haute densité fermé par un bouchon en polypropylène

Lipercosyl 20/5 mg, Lipercosyl 40/5 mg, Lipercosyl 10/10 mg, Lipercosyl 20/10 mg, Lipercosyl 40/10 mg

- Ⓢ 30 gélules dans un récipient en polypropylène fermé par un bouchon en polyéthylène basse densité
- Ⓢ 90 (3 x 30) gélules dans 3 récipients en polypropylène fermés par un bouchon en polyéthylène basse densité
- Ⓢ 100 gélules dans un flacon en polyéthylène haute densité fermé par un bouchon en polypropylène

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Servier Benelux S.A.

Boulevard international 57

1070 Bruxelles

Belgique

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

Lipercosyl 10 mg / 5 mg, gélules, récipient PP : BE525680

Lipercosyl 10 mg / 5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525697

Lipercosyl 20 mg / 5 mg, gélules, récipient PP : BE525706

Lipercosyl 20 mg / 5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525715

Lipercosyl 40 mg / 5 mg, gélules, récipient PP : BE525724

Lipercosyl 40 mg / 5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525733

Lipercosyl 10 mg / 10 mg, gélules, récipient PP : BE525742

Lipercosyl 10 mg / 10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525751

Lipercosyl 20 mg / 10 mg, gélules, récipient PP : BE525760

Lipercosyl 20 mg / 10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525777

Lipercosyl 40 mg / 10 mg, gélules, récipient PP : BE525786

Lipercosyl 40 mg / 10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525795

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

Date de première autorisation: 03/12/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 01/2022