

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lipercosyl 10 mg/5 mg, harde capsules
[Lipercosyl 20 mg/5 mg, harde capsules]
[Lipercosyl 40 mg/5 mg, harde capsules]
[Lipercosyl 10 mg/10 mg, harde capsules]
[Lipercosyl 20 mg/10 mg, harde capsules]
[Lipercosyl 40 mg/10 mg, harde capsules]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 10,82 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 10 mg atorvastatine, 5 mg perindopril arginine overeenkomend met 3,395 mg perindopril.

[Elke harde capsule bevat 21,64 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 20 mg atorvastatine, 5 mg perindopril arginine overeenkomend met 3,395 mg perindopril.]

[Elke harde capsule bevat 43,28 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 40 mg atorvastatine, 5 mg perindopril arginine overeenkomend met 3,395 mg perindopril.]

[Elke harde capsule bevat 10,82 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 10 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril.]

[Elke harde capsule bevat 21,64 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 20 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril.]

[Elke harde capsule bevat 43,28 mg atorvastatinecalcium-trihydraat overeenkomend met 40 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril.]

Hulpstof met bekend effect: sucrose (33,9 mg voor Lipercosyl 10/5 mg, 46,8 mg voor Lipercosyl 20/5 mg, 72,6 mg voor Lipercosyl 40/5 mg, 54,9 mg voor Lipercosyl 10/10 mg, 67,8 mg voor Lipercosyl 20/10 mg, 93,6 mg voor Lipercosyl 40/10 mg).

Zie rubriek 6.1. voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

Lipercosyl 10/5 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "10 5" op lichtblauw lichaam en zwarte afdruk "☞" op lichtblauwe kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Lipercosyl 20/5 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "20 5" op lichtblauw lichaam en zwarte afdruk "☞" op blauwe kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Lipercosyl 40/5 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "40 5" op blauw lichaam en zwarte afdruk "☞" op blauwe kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Lipercosyl 10/10 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "10 10" op lichtgroen lichaam en zwarte afdruk "☞" op lichtgroene kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Lipercosyl 20/10 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "20 10" op lichtgroen lichaam en zwarte afdruk "☞" op groene kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Lipercosyl 40/10 mg: Harde gelatinecapsules van maat 2 met zwarte afdruk "40 10" op groen lichaam en zwarte afdruk "☞" op groene kap, met daarin witte tot gebroken-witte bolvormige korrels.

Harde gelatinecapsules van maat 2 zijn ongeveer 18 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lipercosyl is geïndiceerd als vervangende therapie als onderdeel van cardiovasculair risicobeheer (zie rubriek 5.1) bij volwassen patiënten bij wie de aandoening adequaat onder controle is bij gelijktijdige inname van atorvastatine en perindopril in dezelfde dosis, maar die als afzonderlijke producten worden gegeven.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosering is één capsule eenmaal daags.

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor initiële therapie.

Indien een verandering van dosering nodig is, dient de titratie met de afzonderlijke componenten te worden gedaan.

De patiënten dienen tijdens behandeling met Lipercosyl een standaard cholesterolverlagend dieet te blijven volgen.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die gelijktijdig met Lipercosyl tipranavir, ritonavir, telaprevir of ciclosporine gebruiken, mag de dosis atorvastatine in Lipercosyl niet hoger zijn dan 10 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten die gelijktijdig met Lipercosyl middelen tegen hepatitis C gebruiken die boceprevir, elbasvir/grazoprevir of letermovir voor profylaxe van cytomegalovirusinfectie bevatten, mag de dosis atorvastatine in Lipercosyl niet hoger zijn dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het gebruik van Lipercosyl wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Lipercosyl kan worden toegediend bij patiënten met creatinineklaring ≥ 60 ml/min en is niet geschikt voor patiënten met creatinineklaring < 60 ml/min. Bij deze patiënten wordt een afzonderlijke dosistitratie met de enkelvoudige componenten aanbevolen (zie rubriek 4.4.).

Ouderen

Ouderen kunnen met Lipercosyl worden behandeld naargelang van de nierfunctie (zie rubrieken 4.4. en 5.2.).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Lipercosyl dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Lipercosyl is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubrieken 4.3., 4.4. en 5.2.).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lipercosyl zijn bij kinderen en jongeren niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het gebruik bij kinderen en jongeren is daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Lipercosyl dient eenmaal daags 's ochtends vóór een maaltijd te worden ingenomen.

Op de capsules mag niet worden gekauwd en ze mogen ook niet worden gebroken.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een andere remmer van ACE (angiotensine-converterend enzym) of voor een statine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);

- Actieve leverziekte of een onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden;
- Tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptie maatregelen treffen (zie rubriek 4.6);
- Gelijktijdig gebruik met de hepatitis C-antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir; Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer;
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5. en 5.1.);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Lipercosyl mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen gerelateerd aan atorvastatine en perindopril gelden ook voor Lipercosyl.

Invloed op de lever

Wegens de component atorvastatine in Lipercosyl dienen periodiek leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Bij patiënten die tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op leverfunctiestoornis dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen goed te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van atorvastatine te verlagen met behulp van de afzonderlijke componenten of de behandeling met atorvastatine te staken (zie rubriek 4.8.).

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers zoals perindopril geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat zich verder ontwikkelt tot fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die Lipercosyl krijgen en die geelzucht of duidelijke verhogingen van leverenzymen ontwikkelen, moeten stoppen met het middel en passende medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8.).

Rekening houdend met het effect van atorvastatine en perindopril is Lipercosyl gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte of onverklaarde aanhoudende verhoging van serumtransaminasen van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (zie rubriek 4.3.). Lipercosyl dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben. Indien een verandering van dosering nodig is, dient de titratie met de afzonderlijke componenten te worden gedaan.

Invloed op de skeletspieren

Evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, wat kan verergeren tot rabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door duidelijk verhoogde spiegels van creatinekinase (CK) (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobulinurie wat tot nierfalen kan leiden.

In situaties waar predisponerende factoren voor rabdomyolyse zijn vastgesteld voordat met de statinebehandeling wordt begonnen, d.w.z.:

- nierinsufficiëntie;
- hypothyreoïdie;
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen;
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat;
- voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik;

- bij ouderen (leeftijd > 70 jaar), dient de noodzaak van CK-bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse;
- situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2), dient het risico van behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en wordt klinische controle aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (> 5 maal ULN) dient niet met de behandeling te worden begonnen.

Creatinekinasebepaling

Creatinekinase (CK) dient niet te worden bepaald na zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausibele alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), dienen de spiegels binnen 5 tot 7 dagen daarna opnieuw te worden bepaald om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet worden gevraagd om terstond melding te maken van spierpijn, -krampen of -zwakte, in het bijzonder als dit gepaard gaat met malaise of koorts, of als na het staken van de behandeling met Lipercosyl de tekenen en symptomen in de spieren aanhouden.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt wordt behandeld met Lipercosyl, dienen de CK-spiegels te worden bepaald. Als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (> 5 maal ULN), dient de behandeling te worden stopgezet.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, moet overwogen worden de behandeling te staken, ook wanneer de CK-spiegels verhoogd zijn tot $\leq 5 \times$ ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een ander statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- Behandeling met Lipercosyl moet onmiddellijk worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN), of als rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Vanwege de component atorvastatine is het risico op rhabdomyolyse groter wanneer Lipercosyl gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycine, niacine of ezetimib. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Lipercosyl nodig is, dienen het nut en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig te worden afgewogen. Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen, vandaar dat dosisverlaging met de afzonderlijke componenten dient te worden overwogen. Daarnaast dient in het geval van krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5.).

Atorvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen van het stopzetten van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de statinebehandeling te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele sterfgevallen) bij patiënten die fusidinezuur en statinen in combinatie kregen (zie rubriek 4.5). De patiënten dienen te worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen als zij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid ervaren.

Statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur opnieuw worden ingesteld.

In uitzonderlijke gevallen, waarbij langdurige systemische behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de noodzaak van gelijktijdige toediening van Lipercosyl per geval en onder nauwlettend medisch toezicht te worden overwogen.

Immuungemedieerde necrotiserende myopathie

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na behandeling met een aantal statinen. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die ondanks het staken van de statinebehandeling aanhouden.

Interstitiële longziekte

Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8.). De voornaamste kenmerken zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient de behandeling met Lipercosyl te worden stopgezet en dient overschakeling op therapie met alleen perindopril te worden overwogen.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statinen als klasse de bloedglucosespiegel verhogen en bij sommige patiënten, met een verhoogd risico op latere diabetes, een mate van hyperglykemie ontwikkelen waarvoor formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging in vasculair risico met statinen en zou daarom geen reden moeten zijn om te stoppen met behandeling met Lipercosyl. Patiënten met een verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen bij behandeling met Lipercosyl zowel klinisch als biochemisch gecontroleerd te worden volgens nationale richtlijnen.

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met geneesmiddelen die een ACE-remmer bevatten, zoals Lipercosyl (zie rubriek 4.5.).

Hypotensie

ACE-remmers zoals perindopril kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moet men het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Soortgelijke overwegingen gelden ook voor patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte bij wie een overmatige bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) aangelegd te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met perindopril. Dit effect wordt verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging met de afzonderlijke componenten of een stopzetting van behandeling met Lipercosyl nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij andere geneesmiddelen die ACE-remmers zoals perindopril bevatten, dient Lipercosyl met voorzorg toegediend te worden bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de outflow van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van perindopril of Lipercosyl bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

Nierinsufficiëntie

Lipercosyl kan worden toegediend bij patiënten met creatinineklaring ≥ 60 ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min) of met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij deze patiënten wordt een individuele dosistitratie met de afzonderlijke componenten aanbevolen. Een gebruikelijke monitoring van kalium en creatinine maakt deel uit van de normale medisch praktijk voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8.).

Bij sommige met ACE-remmers behandelde patiënten met bilaterale nierarteriestenose of arteriestenose naar één enkele nier zijn stijgingen van de bloedureumspiegel en van de serumcreatininespiegel waargenomen, die doorgaans reversibel waren na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie.

Sommige hypertensieve patiënten zonder klaarblijkelijk, vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloedureumspiegels en serumcreatininespiegels, doorgaans licht en van voorbijgaande aard, met name wanneer perindopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. De kans hierop is hoger bij patiënten met een vooraf bestaande nierfunctiestoornis. Er kan een dosisverlaging met de afzonderlijke componenten en/of een stopzetting van het diureticum en/of van Lipercosyl nodig zijn.

Het effect van de combinatie Lipercosyl is niet getest bij patiënten met nierinsufficiëntie. De doses Lipercosyl dienen te voldoen aan de aanbevelingen voor de apart ingenomen afzonderlijke componenten.

Patiënten onder hemodialyse

Er werden anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high flux membranen, en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient er overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers, waaronder perindopril (zie rubriek 4.8.). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient Lipercosyl onmiddellijk te worden stopgezet en dient er een gepaste monitoring opgestart en voortgezet te worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn. In gevallen waarbij de zwelling beperkt was tot het gelaat en de lippen, verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Als er betrokkenheid is van de tong, de glottis of de larynx, waarbij er een risico bestaat op een obstructie van de luchtwegen, dient er dringend een behandeling ingesteld te worden. Deze kan bestaan uit de toediening van adrenaline en/of het behoud van open luchtwegen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband hield met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze Lipercosyl krijgen (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten kregen abdominale pijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen sprake van voorafgaand angio-oedeem in het gezicht en was de C-1-esterasespiegel normaal. Angio-oedeem werd gediagnosticeerd door methodes zoals abdominale CT-scan, of een echo of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het staken met de behandeling met ACE-remmers. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose bij patiënten die met Lipercosyl worden behandeld en die abdominale pijn vertonen.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze (low-density lipoprotein-afereze)

In zeldzame gevallen hebben patiënten die ACE-remmers zoals perindopril gebruikten gedurende een LDL-afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers vóór iedere afereze.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Patiënten die behandeld werden met geneesmiddelen die ACE-remmers bevatten (zoals Lipercosyl) tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenopteragif) vertoonden anafylactoïde reacties. Bij deze patiënten konden deze reacties worden voorkomen indien de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd stopgezet, maar ze verschenen opnieuw bij onbedoelde herhaalde blootstelling.

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Er werd neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt er zelden neutropenie op. Lipercosyl dient met uiterste voorzorg gebruikt te worden bij patiënten met collageen-vasculaire ziekte, die onder behandeling zijn met immunosuppressiva, die een behandeling met allopurinol of procaïnamide ondergaan, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als Lipercosyl gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dient de patiënten gevraagd te worden om elk teken van infectie te rapporteren (bijv. keelpijn, koorts).

Ras

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Bij Lipercosyl, dat de ACE-remmer perindopril bevat, kan de bloeddrukverlagende werking minder effectief zijn bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, wellicht vanwege een hogere prevalentie van een lage-reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persisterend en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest geïnduceerd door ACE-remmers kan worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van hoest bij patiënten die met Lipercosyl worden behandeld.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan Lipercosyl de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient één dag voor chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als men meent dat ze te wijten is aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn o.a. nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van de serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen met Lipercosyl noodzakelijk wordt geacht, moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Combinatie met lithium

De combinatie van lithium en geneesmiddelen die perindopril bevatten, zoals Lipercosyl, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder toezicht van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Hulpstoffen

Vanwege de aanwezigheid van sucrose mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie Lipercosyl niet innemen.

Natriumgehalte

Lipercosyl bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies met Lipercosyl en andere geneesmiddelen uitgevoerd, hoewel er studies zijn uitgevoerd met atorvastatine en perindopril apart. De resultaten van deze studies worden hieronder gegeven.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) via het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Lipercosyl behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Lipercosyl en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Perindopril	Aliskiren	Bij patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe (zie rubriek 4.3).
	Extracorporale behandelingen	Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.
Atorvastatine	Glecaprevir/pibrentasvir	Gelijktijdige therapie met Lipercosyl is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Atorvastatine	Krachtige CYP3A4-remmers	Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporteiwitten,

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
		<p>organisch-aniontransporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3-transporter (OATP1B3). Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Van atorvastatine is ook vastgesteld dat het een substraat is van het <i>multi-drug resistance protein 1</i> (MDR1) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), wat de opname in de darmen en klaring via de gal van atorvastatine kan beperken (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubriek 4.4).</p> <p>Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine.</p> <p>Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen die bij de behandeling van HCV worden gebruikt (bijv. elbasvir/grazoprevir) en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir enz.) met Lipercosyl dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Lipercosyl niet kan worden vermeden, dienen de laagste doses van atorvastatine in Lipercosyl te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).</p>
	Remmers van borstkankerresistentie-proteïne (BCRP)	<p>Gelijktijdige toediening van producten die remmers van BCRP zijn (bijv. elbasvir en grazoprevir) kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Daarom moet een dosisaanpassing van atorvastatine afhankelijk van de voorgeschreven dosis worden overwogen.</p> <p>Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met atorvastatine verhoogt de plasmaconcentraties van atorvastatine met een factor 1,9 (zie tabel 1). Daarom mag de dosis atorvastatine in Lipercosyl niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig producten ontvangen die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).</p>
	Grapefruit (pompelmoes) of grapefruitsap (pompelmoessap)	<p>Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aanbevolen (zie Tabel 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	<p>Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis is gelijktijdige behandeling met Lipercosyl en aliskiren niet aanbevolen aangezien het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toeneemt.</p>
	Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker	<p>In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer zoals perindopril (aanwezig in Lipercosyl) en een angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in</p>

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
		vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.
	Estramustine	Risico van toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
	Lithium	Er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van Lipercosyl met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4.).
	Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride, epleneron, spironolacton), kaliumzouten	Van deze geneesmiddelen is bekend dat ze (mogelijk dodelijke) hyperkaliëmie induceren, met name in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van Lipercosyl met deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4.). Indien gelijktijdig gebruik desondanks is aangewezen, dienen ze met voorzichtigheid te worden gebruikt en met frequente controle van serumkalium en -creatinine.

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Atorvastatine	Matige CYP3A4-remmers	Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie Tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodaron als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen. Gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van de atorvastatine-component in Lipercosyl te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers. Na instelling of doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.
	CYP3A4-inductoren	Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampicine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine (zie Tabel 1). Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in hepatocyten via leveropnametransporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van Lipercosyl en rifampicine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampicine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.
	Digoxine	Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state-concentraties van digoxine licht (zie Tabel 2). Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
	Ezetimib	Het gebruik van ezetimib alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimib en Lipercosyl. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
	Fusidinezuur	Zoals bij andere statines, zijn spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse, gemeld in de post-marketingervaring met tegelijk toegediend atorvastatine en fusidinezuur. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend. Het gelijktijdig gebruik van Lipercosyl en fusidinezuur is niet aanbevolen. Wanneer de behandeling met Lipercosyl moet worden gestaakt, dient te worden overwogen om de patiënt over te schakelen op de aparte component perindopril. De statinetherapie kan 7 dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.
	Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten	Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse (zie Tabel 1). Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine in Lipercosyl om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4.).
	Transportremmers	Remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine, letermovir) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie Tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aanbevolen (zie Tabel 1). Het gebruik van Lipercosyl wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine gebruiken (zie rubriek 4.4.).

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
	Warfarine	<p>In een klinisch onderzoek onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, die binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer genormaliseerd werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met Lipercosyl wordt begonnen bij patiënten die coumarineanticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Zodra eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met coumarineanticoagulantia. Als de dosis van de atorvastatine-component in Lipercosyl wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.</p>
Perindopril	Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)	<p>Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucoseverlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis.</p>
	Baclofen	<p>Verhoogd antihypertensief effect. Monitor de bloeddruk en pas de dosering van het antihypertensivum indien nodig aan.</p>
	Niet-kaliumsparende diuretica	<p>Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.</p>

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
	Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)	Als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire therapeutische doseringen, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan vermindering van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief eventueel acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een eerdere gebrekkige nierfunctie. De combinatie van Lipercosyl met NSAID's moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden :

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Atorvastatine	Colchicine	Hoewel er geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld met gelijktijdig toegediend atorvastatine en colchicine, en dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het voorschrijven van atorvastatine met colchicine.
	Colestipol	Bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.
	Orale contraceptiva	Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol (zie Tabel 2).
Perindopril	Sympathomimetica	Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
	Tricyclische antidepressiva/ antipsychotica/ anesthetica	Het gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verdere bloeddrukdaling (zie rubriek 4.4.).
	Goud	Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer rood worden in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten in behandeling met een goudinjectie (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer inclusief perindopril.
	Antihypertensiva en vasodilatoren	Het gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van Lipercosyl versterken. Het gelijktijdig gebruik met nitroglycerine of andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosis	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑ 9,4-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg, elke 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	↑ 7,9-voudig	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg, eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 8,7-voudig	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 5,9-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg, eenmaal daags gedurende 8 dagen	↑ 4,4-voudig	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 5-18, 30 min. na atorvastatinetoediening	40 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,9-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,3-voudig	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3,3-voudig	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,5-voudig	
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,3-voudig	
Letemovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg enkele dosis	↑ 3,29-voudig	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die letemovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg, eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 1,7-voudig [^]	Geen specifieke aanbeveling.
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	↑ 37 %	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosis	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 51 % [^]	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosis	↑ 33 % [^]	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	↑ 18 %	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ minder dan 1% [^]	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g tweemaal daags, 24 weken	40 mg eenmaal daags, gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium- en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ 35 % [^]	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	↓ 41 %	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosis	↑ 30 %	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosis	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 35 %	Bij deze patiënten worden een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3 %	Bij deze patiënten worden een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 2,3-voudig	Bij deze patiënten worden een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende gelijktijdige toediening met boceprevir.
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags / Pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	↑ 8,3-voudig	Gelijktijdige toediening met middelen die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosis	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Elbasvir 50 mg eenmaal daags / Grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg, enkele dosis	↑ 1,95-voudig	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.

- Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'
- [&]Gegevens die zijn vermeld als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en alleen atorvastatine (d.w.z., 1-voudig = geen verandering). Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil ten opzichte van alleen atorvastatine weer (d.w.z., 0% = geen verandering).

[#]Zie rubrieken 4.4. en 4.5. voor klinische significantie.

^{*} Bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties kunnen verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van één glas grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve ortho-hydroxymetabooliet. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van werkzame stoffen (atorvastatine en metabolieten).

^{**} Verhouding gebaseerd op een enkel monster dat 8-16 u na dosering werd afgenomen.

[^]Totale atorvastatine-equivalente activiteit

Tabel 2: Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine-doseringregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg, eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine, 0,25 mg, eenmaal daags, 20 dagen	↑ 15 %	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg, eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptivum eenmaal daags, 2 maanden - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg, eenmaal daags gedurende 15 dagen	*Fenazon, 600 mg, enkele dosis	↑ 3 %	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, enkele dosis	Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen	Geen verandering	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	↓ 27 %	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	Geen verandering	Geen specifieke aanbeveling.

Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'

[&] Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil ten opzichte van alleen atorvastatine weer (d.w.z., 0% = geen verandering).

^{*} Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect in de klaring van fenazon.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen adequate anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens de behandeling met Lipercosyl (zie rubriek 4.3.).

Zwangerschap

Op basis van bestaande gegevens met de afzonderlijke componenten zoals hieronder beschreven, is Lipercosyl gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3.).

Atorvastatine

De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3.).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale spiegels van mevalonaat, een precursor van de cholesterolbiosynthese, verlagen. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient atorvastatine niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn.

Perindopril

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; een klein verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen dienen over te stappen op een alternatieve anti-hypertensiebehandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap is vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en, indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3.).

Om deze redenen is het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen. Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van zwangerschap.

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers, wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Op basis van bestaande gegevens met de afzonderlijke componenten zoals hieronder beschreven, is Lipercosyl gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3.).

Atorvastatine

Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan overeen met de concentraties in melk (zie rubriek 5.3.). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen dienen vrouwen die atorvastatine gebruiken geen borstvoeding te geven. Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3.).

Perindopril

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid met het gebruik van Lipercosyl.

Atorvastatine

In dierstudies had atorvastatine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Perindopril

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van Lipercosyl op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

- Atorvastatine heeft een verwaarloosbaar kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
- Perindopril heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar bij sommige patiënten kunnen individuele reacties met betrekking tot lage bloeddruk optreden, met name aan het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Daardoor kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn bij patiënten die Lipercosyl innemen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het profiel:

De vaakst gemelde bijwerkingen van afzonderlijk toegediend atorvastatine en perindopril zijn: nasofaryngitis, overgevoeligheid, hyperglykemie, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, paresthesie, visusstoornis, tinnitus, vertigo, hypotensie, faryngolaryngeale pijn, epistaxis, hoest, dyspneu, misselijkheid, braken, pijn in de boven- en onderbuik, dyspepsie, diarree, constipatie, winderigheid, huiduitslag, pruritus, zwelling in de gewrichten, pijn in extremiteiten, artralgie, spierspasmen, myalgie, rugpijn, asthenie, abnormale uitslag van leverfunctietest, verhoogde concentratie creatinekinase in het bloed.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen:

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens behandeling met atorvastatine en perindopril, of afzonderlijk toegediend, en zijn geklasseerd volgens de MedDRA-indeling naar lichaamssysteem en naar frequentie volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Atorvastatine	Perindopril
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	-
	Rinitis	-	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombocytopenie	Zelden	Zeer zelden
	Leukopenie / neutropenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Eosinofilie	-	Soms*
	Agranulocytose / pancytopenie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4.)		Zeer zelden

MedDRA systeem/orgaan-	Bijwerkingen	Frequentie	
		Atorvastatine	Perindopril
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak	-
	Anafylaxie	Zeer zelden	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak	-
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4. en 4.5.)	Soms	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4.)	-	Soms*
	Anorexie	Soms	-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Depressie	-	Soms*
	Stemmingswisselingen	-	Soms
	Slaapstoornis		Soms
	Nachtmerrie	Soms	-
	Verwarde staat	-	Zeer zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie	-	Soms*
	Duizeligheid	Soms	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak
	Dysgeusie	Soms	Vaak
	Syncope	-	Soms*
	Hypo-esthesie	Soms	-
	Paresthesie	Soms	Vaak
	Perifere neuropathie	Zelden	-
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4.)	-	Zeer zelden
	Amnesie	Soms	-
Oog-aandoeningen	Visusstoornis	Zelden	Vaak
	Wazig zien	Soms	-
Evenwichts-organen ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
	Vertigo	-	Vaak
	Gehoorverlies	Zeer zelden	-
Hart-aandoeningen	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4.)	-	Zeer zelden
	Angina pectoris	-	Zeer zelden
	Aritmie	-	Zeer zelden
	Tachycardie	-	Soms*
	Hartkloppingen	-	Soms*
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie (en effecten gerelateerd aan hypotensie)	-	Vaak
	Vasculitis	-	Soms*
	Overmatig blozen	-	Zelden*
	Raynaud-fenomeen	-	Niet bekend
Ademhalings-stelsel-	Faryngolaryngeale pijn	Vaak	-

MedDRA systeem/orgaan-	Bijwerkingen	Frequentie	
		Atorvastatine	Perindopril
borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Epistaxis	Vaak	-
	Hoest	-	Vaak
	Dyspneu	-	Vaak
	Bronchospasme	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak
	Pijn in onder- en bovenbuik	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Droge mond	-	Soms
	Pancreatitis	Soms	Zeer zelden
	Oprispingen	Soms	-
	Winderigheid	Vaak	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, zowel cytolytisch als cholestatisch (zie rubriek 4.4.)	Soms	Zeer zelden
	Cholestase	Zelden	-
	Leverfalen	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag	Soms	Vaak
	Pruritus	Soms	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4.)	Soms	Soms
	Hyperhidrose	-	Soms
	Verergering van psoriasis	-	Zelden*
	Alopecia	Soms	-
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4.)	Zelden	Soms
	Pemfigoïd	-	Soms*
	Syndroom van Stevens-Johnson	Zelden	-
	Fotosensitiviteitsreactie	-	Soms*
	Toxische epidermale necrolyse	Zelden	-
	Erythema multiforme	Zelden	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zwelling in de gewrichten	Vaak	-
	Pijn in extremiteiten	Vaak	-
	Artralgie	Vaak	Soms*
	Spierspasmen	Vaak	Vaak
	Myalgie	Vaak	Soms*
	Rugpijn	Vaak	-
	Nekpijn	Soms	-
	Vermoeide spieren	Soms	-
	Myopathie	Zelden	-
	Myositis	Zelden	-
	Rabdomyolyse	Zelden	-

MedDRA systeem/orgaan-	Bijwerkingen	Frequentie	
		Atorvastatine	Perindopril
	Spierscheuring	Zelden	-
	Tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur	Zelden	-
	Lupusachtig syndroom	Zeer zelden	-
	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4.)	Niet bekend	-
Nier- en urineweg-aandoeningen	Nierfalen	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zelden
	Anurie/oligurie		Zelden*
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Erectiestoornis	-	Soms
	Gynaecomastie	Zeer zelden	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Soms	Vaak
	Vermoeidheid	Soms	-
	Pijn op de borst	Soms	Soms*
	Malaise	Soms	Soms*
	Perifeer oedeem	Soms	Soms*
	Pyrexie	Soms	Soms*
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd	-	Soms*
	Bloedcreatinine verhoogd	-	Soms*
	Leverenzymwaarden verhoogd	-	Zelden
	Bloedbilirubine verhoogd	-	Zelden
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4.)	-	Zeer zelden
	Gewichtstoename	Soms	-
	Urine positief voor witte bloedcellen	Soms	-
	Abnormale uitslagen van leverfunctietest	Vaak	-
	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd	Vaak	-
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	-	Soms*

* Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine kregen. Deze veranderingen waren meestal gering en van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (> 3 maal bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die atorvastatine gebruikten. Deze stijgingen waren bij alle patiënten dosisafhankelijk en reversibel (zie rubriek 4.4.).

Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 2,5% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische onderzoeken. Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4.).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:

- seksuele disfunctie,

- depressie,
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4),
- diabetes mellitus: de frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucosespiegel $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglycerideconcentratie, voorgeschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail : adr@fagg.be

Luxemburg

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

of

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. Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Lipercosyl bij mensen.

Atorvastatine:

Symptomen en behandeling

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering met atorvastatine. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld met, indien nodig, ondersteunende maatregelen. Er dienen leverfunctietests te worden verricht en serumspiegels van CK te worden gecontroleerd. Vanwege de sterke binding van atorvastatine aan plasmaeiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

Perindopril:

Symptomen:

De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenverstoringen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

Behandeling:

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie met angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van catecholamines overwegen. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale functies, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenwijzigende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, overige combinaties, **ATC-code:** C10BX15

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Atorvastatine

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in 'very low-density lipoprotein' (VLDL) en uitgescheiden in het plasma voor transport naar perifere weefsels. 'Low-density lipoprotein' (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de receptor met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptor).

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak neemt toe, waardoor de opname en afbraak van LDL toeneemt.

Atorvastatine vermindert de LDL-aanmaak en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en aanhoudende toename van LDL-receptoractiviteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

Perindopril

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (angiotensine-converterend enzym - ACE). Het converterende enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat zorgt voor de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine tot een inactief heptapeptide. Remming van ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de remming van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kininesystemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindopriilaat. De andere metabolieten vertonen geen remming van de ACE-activiteit *in vitro*.

Hartfalen:

Perindopril vermindert de cardiale druk door een afname van de pre- en after-load.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Lipercosyl is niet onderzocht op morbiditeit en mortaliteit.

Atorvastatine

In een dosis-responsstudie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteïne B (34%-50%) en triglyceriden (14%-33%) terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1 in wisselende mate stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie, en gemengde hyperlipidemie, onder wie patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Er is aangetoond dat verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit verlagen.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicenter, 8 weken durend, open-label 'compassionate use'-onderzoek met een optionele verlengingsfase van variabele lengte werden 335 patiënten ingeschreven, van wie bij 89 patiënten homozygote familiale hypercholesterolemie was vastgesteld. Bij deze 89 patiënten was de gemiddelde percentuele afname in LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses van maximaal 80 mg/dag.

Atherosclerose

In de studie "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL)" is bij patiënten met coronaire hartziekte het effect onderzocht van intensieve lipidenverlaging met 80 mg atorvastatine en van de standaard mate van lipidenverlaging met 40 mg pravastatine op coronaire atherosclerose. Dit gebeurde via intravasculaire echografie (IVUS) tijdens angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoek in meerdere centra werd IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van de atherosclerose.

De mediane percentuele verandering in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op cardiovasculaire eindpunten (bijv. de noodzaak van revascularisatie, een niet-fataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd bij dit onderzoek niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl) vanaf het uitgangsniveau $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) en in de pravastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) vanaf het uitgangsniveau $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Atorvastatine reduceerde ook het gemiddelde totaal cholesterol (TC) significant met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde triglyceridenspiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en het gemiddelde apolipoproteïne B met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde het gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie in CRP (C-reactief proteïne) van 36,4% in de atorvastatinegroep vergeleken met een reductie van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De onderzoeksresultaten werden verkregen met de dosissterkte 80 mg. Daarom kunnen ze niet worden geëxtrapoleerd naar de lagere dosissterkten.

De veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

Het effect van intensieve lipidenverlaging op belangrijke cardiovasculaire eindpunten werd bij dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom

In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave myocardinfarct of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand, of angina

pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% ($p=0,048$). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie ($p=0,018$). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (totaal: placebo: 22,2%, atorvastatine: 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in het MIRACL-onderzoek was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8..

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, de "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)", werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte. De patiënten hadden hypertensie, waren 40-79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder voor angina behandeld en hadden een totale cholesterolspiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een eerstegraads familielid, verhouding totaal cholesterol: HDL-C > 6 , perifere vaatziekte, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke ECG-afwijking, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde patiënten werd verwacht dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hadden.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (amlodipine of een op atenolol gebaseerd regime) en ofwel atorvastatine 10 mg per dag ($n=5168$), dan wel placebo ($n=5137$).

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHZ plus niet-fataal MI	36 %	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures	20 %	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totale aantal coronaire voorvallen	29 %	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,3 jaar.

CHZ = coronair hartziekte; MI = myocardinfarct.

De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit namen niet significant af (185 vs. 212 voorvallen, $p=0,17$ en 74 vs. 82 voorvallen, $p=0,51$). In de geslachtsgebonden subgroepanalyses (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine waargenomen bij mannen, maar kon dit niet worden vastgesteld bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante behandelingsinteractie met antihypertensieve basistherapie. Het primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die waren behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), maar niet bij degenen die waren behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

In een post-hoc analyse werd een subgroep van naar het op amlodipine gebaseerde regime gerandomiseerde patiënten behandeld met perindopril en ofwel atorvastatine ($n=1.950$), dan wel placebo ($n=1.926$). Het risico van totale CHZ [niet-fataal MI (inclusief stil) + fatale CHZ] was verlaagd met 42% (95% BI [0,396;0,837]). Er was ook een significante verlaging van 46% voor het risico op cardiovasculaire mortaliteit (95% BI [0,344, 0,854]), een verlaging van 40% voor de samengestelde cardiovasculaire mortaliteit + MI + beroerte (95% BI [0,461;0,779]), een verlaging van 36% voor de samengestelde totale CHZ + fatale en niet-fatale beroerte (95% BI [0,490;0,846]), een verlaging van 32% voor de totale coronaire voorvallen (95% BI [0,516;0,883]) en een verlaging van 29% voor de totale mortaliteit (95% BI [0,555;0,915]).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte werd ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra, de "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)". Dit gebeurde bij patiënten met diabetes type 2, 40-75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met LDL-C \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie. De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg per dag (n=1.428) of placebo (n=1.410) gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door CHZ, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37 %	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42 %	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48 %	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Gebaseerd op verschil in on gecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die plaatsvonden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire-arteriebypassoperatie; CHZ = coronaire hartziekte;

MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in het behandelingseffect met betrekking tot geslacht, leeftijd of LDL-C-uitgangsniveau van de patiënt. Er werd een gunstige trend waargenomen met betrekking tot de mortaliteitsratio (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

Terugkerende beroerte

In de studie "Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)" werd het effect van 80 mg atorvastatine per dag of een placebo op beroerte geëvalueerd bij 4.731 patiënten die een beroerte of TIA (transiënte ischemische aanval) hadden gehad in de voorafgaande 6 maanden en geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (CHZ) hadden. Van de patiënten was 60% mannelijk, 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en was het gemiddelde LDL-uitgangsniveau 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Het gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met een placebo. De mediane follow-up duurde 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verminderde het risico op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte met 15% (HR 0,85 ; 95% BI [0,72;1,00]; $p=0,05$ of 0,84 ; 95% BI [0,71;0,99]; $p=0,03$ na correctie voor uitgangsfactoren) vergeleken met placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2.365) voor atorvastatine versus 8,9% (211/2.366) voor placebo.

In een post-hocanalyse verlaagde 80 mg atorvastatine de incidentie van ischemische beroerte (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$) en verhoogde het de incidentie van hersenbloedingen (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) vergeleken met placebo.

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een hersenbloeding hadden gehad (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 4,06 ; 95% BI [0,84;19,57]) en was het risico op ischemische beroerte vergelijkbaar tussen de groepen (3/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 1,64 ; 95% BI [0,27;9,82]).

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een lacunair infarct hadden gehad (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo; HR 4,99 ; 95% BI [1,71;14,61], maar het risico op een ischemische beroerte was anderzijds ook afgenomen bij deze patiënten (79/708 voor atorvastatine versus 102/701 voor placebo; HR 0,76 ; 95% BI [0,57;1,02]). Het is mogelijk dat het netto risico op een beroerte verhoogd is bij patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct die 80 mg atorvastatine per dag krijgen.

De totale mortaliteit was 15,6% (7/45) voor atorvastatine versus 10,4% (5/48) voor placebo in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakte hersenbloeding. De totale mortaliteit was 10,9% (77/708) voor

atorvastatine versus 9,1% (64/701) voor placebo in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct.

Perindopril

Hypertensie

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie: licht, matig, ernstig; er wordt een daling van de systolische en diastolische bloeddruk in zowel liggende als rechtstaande houding waargenomen.

Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Daardoor neemt de perifere doorbloeding toe zonder een effect op het hartritme.

De renale doorbloeding neemt meestal toe, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gewoonlijk onveranderd blijft.

De antihypertensieve activiteit is maximaal tussen 4 en 6 uur na een eenmalige dosis en blijft gedurende minstens 24 uur behouden: de daleffecten zijn ongeveer 87-100% van de piekeffecten.

De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er een normalisatie bereikt binnen één maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfylixie.

Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens bleek perindopril vaatverwijdende eigenschappen te bezitten. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media-lumen-verhouding van de kleine arteriën.

Een bijkomende behandeling met een thiazide-diureticum induceert een synergie van het additief type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie geïnduceerd door de behandeling met het diureticum.

Hartfalen

Perindopril vermindert de cardiale druk door een afname van de pre- en after-load.

Studies bij patiënten met hartfalen toonden:

- een daling van de linker en rechter ventriculaire vullingsdruk,
- een afname van de totale perifere vaatweerstand,
- een toegenomen cardiale output en een verbeterde cardiale index.

In vergelijkende studies ging de eerste toediening van 2,5 mg perindopril arginine aan patiënten met licht tot matig hartfalen niet gepaard met een significante bloeddrukdaling in vergelijking met placebo.

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden

De studie EUROPA was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizenttweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar perindopril-tert-butylamine 8 mg (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) (n=6.110) of placebo (n=6.108).

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. In totaal had 90% van de patiënten een eerder myocardinfarct en/of eerdere coronaire revascularisatie gehad. De meeste patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop conventionele therapie, inclusief bloedplaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril-tert-butylamine 8 mg (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie van 20%, 95% BI [9,4;28,6] – p<0,001).

Bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risicoreductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een RRR van 22,4% betekent (95% BI [12,0;31,6] – p<0,001) ten opzichte van placebo.

Bij randomisatie kreeg 89,41% van de patiënten met een lipidenverlagende therapie (LLT) statines (89,02% in de perindoprilgroep en 89,80% in de placebogroep).

In een subgroep van met LLT behandelde patiënten uit de EUROPA-studie, gedefinieerd in een post-hocanalyse, liet de toevoeging van perindopril bovenop LLT (n=3.534) een significante absolute risicoreductie van 1,7% zien (RRR van 21,8%, 95% BI [0,634;0,964] in vergelijking met placebo bovenop

LLT (n=3.499) in het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal acuut myocardinfarct en hartstilstand met succesvolle reanimatie.

Klinische onderzoeksgegevens over dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET – "ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" en VA NEPHRON-D – "The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes") is het gebruik van een combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eindorgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen significant positief effect op de nier- en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Lipercosyl bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft een productspecifieke vrijstelling verleend voor Lipercosyl in alle deelgroepen van de pediatrie populatie voor de behandeling van cardiovasculaire ziekten (zie rubriek 4.2. voorinformatie over gebruik bij pediatrie patiënten).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

In een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van atorvastatine 40 mg, perindopril arginine 10 mg en amlodipine 10 mg tot een toename van 23% in de AUC van atorvastatine, die niet klinisch relevant is. De maximale concentratie van perindopril steeg met ongeveer 19%, maar de farmacokinetiek van perindopriilaat, de actieve metabooliet, veranderde niet. De snelheid en mate van absorptie van amlodipine bij gelijktijdige toediening met atorvastatine en perindopril waren niet significant anders dan de snelheid en mate van absorptie van amlodipine wanneer dit alleen werd ingenomen.

In een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van atorvastatine 40 mg, perindopril arginine 10 mg en acetylsalicylzuur 100 mg tot een toename van 32% in de maximumconcentratie van perindopril, maar was de farmacokinetiek van perindopriilaat, de actieve metabooliet, onveranderd. Er werd geen farmacokinetische interactie vastgesteld voor atorvastatine, acetylsalicylzuur en hun respectieve metaboolieten.

Atorvastatine

Absorptie

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie neemt evenredig met de toegediende atorvastatinedosis toe. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95% tot 99% ten opzichte van de orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van

atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-pass-metabolisme in de lever.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is circa 381 l. Atorvastatine wordt $\geq 98\%$ gebonden aan plasmaeiwitten.

Biotransformatie

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en para-gehydroxyeerde derivaten en diverse bèta-oxidatieproducten. Afgezien van andere routes worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. *In vitro* is de remming van HMG-CoA-reductase door ortho- en para-gehydroxyeerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70% van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter geen significante enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporteiwitten, organisch-aniontransporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3-transporter (OATP1B3). Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Van atorvastatine is ook vastgesteld dat het een substraat is van de effluxtransporters *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), wat de opname in de darmen en klaring via de gal van atorvastatine kan beperken.

Speciale populaties

Ouderen

Plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij gezonde oudere proefpersonen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

Geslacht

Concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan verschillen bij vrouwen in vergelijking met mannen (vrouwen: ongeveer 20% hoger voor C_{max} en 10% lager voor AUC). Deze verschillen hadden geen klinische significantie en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie

Nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan.

Leverinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn duidelijk verhoogd (ongeveer 16 maal voor C_{max} en ongeveer 11 maal voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

SLOC1B1-polymorfisme

Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLOC1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4.). Polymorfisme in het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) is in verband gebracht met een 2,4 maal hogere atorvastatineblootstelling (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT).

Bij deze patiënten is ook een genetisch bepaalde belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke consequenties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

Perindopril

Absorptie

Na orale toediening verloopt de absorptie van perindopril snel en is de piekconcentratie binnen 1 uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedsomloop als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat ontstaan er uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Omdat inname van voedsel omzetting naar perindopriilaat en daarmee de biologische beschikbaarheid vermindert, dient perindopril arginine eenmaal daags oraal te worden toegediend in een enkele dosering 's morgens voor de maaltijd.

Lineariteit

Er is een lineaire verhouding tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling aangetoond.

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De binding van perindopriilaat aan plasmaeiwitten is 20%, hoofdzakelijk aan angiotensine-converterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ca. 17 uur, wat binnen 4 dagen resulteert in steady-state.

Speciale populaties

Ouderen

Eliminatie van perindopriilaat is langzamer bij ouderen en ook bij patiënten met hartfalen of nierfalen.

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de mate van insufficiëntie (creatinine-klaring).

Dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

Patiënten met cirrose

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: leverklaring van de moedermolecule is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat is echter niet verminderd en daarom is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubrieken 4.2. en 4.4.).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische onderzoeken uitgevoerd met Lipercosyl.

Atorvastatine

Reproductietoxicologie en effect op vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen uit dierenstudies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en was het middel niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine was de ontwikkeling van de nakomelingen van ratten vertraagd en de postnatale overleving afgenomen. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten zijn de

plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

Carcinogenese, mutagenese

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotesten en 1 in-vivoassay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resultierend in 6-11 maal de AUC₀₋₂₄ die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Perindopril

Chronische toxiciteit

In de studies naar chronische orale toxiciteit (ratten en apen) is het doelorgaan de nieren, met reversibele letsels.

Reproductietoxicologie en effect op vruchtbaarheid

Reproductietoxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniteit. De remmers van angiotensineconverterend enzym, als klasse, bleken echter schadelijke effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, wat leidde tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Carcinogenese, mutagenese

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *in-vitro* of *in-vivo* studies. Er werd geen carcinogeniteit waargenomen in lange termijn studies bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Talk (E553b)

Atorvastatine-korrels

- Calciumcarbonaat (E170)
- Hydroxypropylcellulose (E463)
- Polysorbaat 80 (E433)
- Croscarmellosextrakt (E468)
- Suikerbolletjes (sucrose en maizetmeel)

Perindopril arginine-korrels

- Hydroxypropylcellulose (E463)
- Suikerbolletjes (sucrose en maizetmeel)

Omhuysel van de capsule

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

- Titaandioxide (E171)
- Briljantblauw FCF - FD&C blauw 1 (E133)
- Gelatine

Lipercosyl 10/10 mg, 20/10 mg en 40/10 mg

- Titaandioxide (E171)
- Briljantblauw FCF - FD&C blauw 1 (E133)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Gelatine

Inhoud van inkt

- Schellak (E904)
- Propyleenglycol (E1520)
- Sterke ammoniakoplossing (E527)
- Zwart ijzeroxide (E172)
- Kaliumhydroxide (E525).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Lipercosyl 10/5 mg

- 10 harde capsules in een PP verpakking afgesloten met een LDPE stop
- 30 harde capsules in een PP verpakking afgesloten met een LDPE stop
- 90 (3x30) harde capsules in 3 PP verpakkingen afgesloten met een LDPE stop
- 100 harde capsules in een HDPE fles afgesloten met een PP stop

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

- 30 harde capsules in een PP verpakking afgesloten met een LDPE stop
- 90 (3x30) harde capsules in 3 PP verpakkingen afgesloten met een LDPE stop
- 100 harde capsules in een HDPE fles afgesloten met een PP stop

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Servier Benelux N.V.
Internationalelaan 57
1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipercosyl 10 mg / 5 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525680

Lipercosyl 10 mg / 5 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525697

Lipercosyl 20 mg / 5 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525706

Lipercosyl 20 mg / 5 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525715

Lipercosyl 40 mg / 5 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525724

Lipercosyl 40 mg / 5 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525733

Lipercosyl 10 mg / 10 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525742

Lipercosyl 10 mg / 10 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525751

Lipercosyl 20 mg / 10 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525760

Lipercosyl 20 mg / 10 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525777

Lipercosyl 40 mg / 10 mg, harde capsules, PP verpakking : BE525786

Lipercosyl 40 mg / 10 mg, harde capsules, HDPE fles : BE525795

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/12/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 01/2022