SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg filmomhulde tabletten
[Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg filmomhulde tabletten]
[Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg filmomhulde tabletten]
[Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg filmomhulde tabletten]
[Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg filmomhulde tabletten]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 10,82 mg atorvastatine-calciumtrihydraat overeenkomend met 10 mg atorvastatine, 5 mg perindopril arginine overeenkomend met 3,40 mg perindopril en 6,94 mg amlodipine-besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine
[Een filmomhulde tablet bevat 21,64 mg atorvastatine-calciumtrihydraat overeenkomend met 20 mg atorvastatine, 5 mg perindopril arginine overeenkomend met 3,40 mg perindopril en 6,94 mg amlodipine-besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine]
[Een filmomhulde tablet bevat 21,64 mg atorvastatine-calciumtrihydraat overeenkomend met 20 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril en 6,94 mg amlodipine-besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine]
[Een filmomhulde tablet bevat 21,64 mg atorvastatine-calciumtrihydraat overeenkomend met 20 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril en 13,87 mg amlodipine-besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine]
[Een filmomhulde tablet bevat 43,28 mg atorvastatine-calciumtrihydraat overeenkomend met 40 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine overeenkomend met 6,79 mg perindopril en 13,87 mg amlodipine-besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine]

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (27,46 mg (bevat 26,09 mg lactose), voor Lipertance 10/5/5 mg, 54,92 mg (bevat 52,17 mg lactose), voor Lipertance 20/5/5 mg, 20/10/5 mg en 20/10/10 mg, en 109,84 mg (bevat 104,35 mg lactose), voor Lipertance 40/10/10 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lipertance 10/5/5 mg: gele, ronde, filmomhulde tablet met een doorsnede van 7 mm, een bolling met een straal van 25 mm, en de inscriptie 1 op de ene kant en  op de andere.
[Lipertance 20/5/5 mg: gele, ronde, filmomhulde tablet met een doorsnede van 8,8 mm, een bolling met een straal van 32 mm, en de inscriptie 2 op de ene kant en  op de andere.]
[Lipertance 20/10/5 mg: gele, vierkante, filmomhulde tablet met een lengte van 9 mm, een bolling met een straal van 16 mm en de inscriptie 3 op de ene kant en  op de andere.]
[Lipertance 20/10/10 mg: gele, langwerpige, filmomhulde tablet met een lengte van 12,7 mm, een breedte van 6,35 mm, en de inscriptie 4 op de ene kant en  op de andere.]
[Lipertance 40/10/10 mg: gele, langwerpige, filmomhulde tablet met een lengte van 16 mm, een breedte van 8 mm, en de inscriptie 5 op de ene kant en op de andere.]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lipertance is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte, geassocieerd met primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie als substitutietherapie bij volwassen patiënten die adequaat onder controle zijn met atorvastatine,

perindopril en amlodipine die tegelijkertijd worden toegediend in dezelfde doses als in het combinatiepreparaat, maar als afzonderlijke producten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.

Het combinatiepreparaat is niet geschikt als initiële behandeling.
Als aanpassing van de dosering is vereist, dienen de verschillende componenten afzonderlijk te worden getitreerd.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bij patiënten die gelijktijdig met Lipertance de hepatitis C-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir of letermovir voor profylaxe van cytomegalovirusinfectie gebruiken, mag de dosis atorvastatine in Lipertance niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Het gebruik van Lipertance wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine gebruiken.
Verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4)
Lipertance kan worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring van ≥ 60 ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min. Voor deze patiënten wordt een individuele dosistitratie met de afzonderlijke componenten aanbevolen.

Ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)
Ouderen mogen met Lipertance worden behandeld afhankelijk van hun nierfunctie.

Afgenomen leverfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)
Lipertance dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Lipertance is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Lipertance bij kinderen en jongeren is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Een Lipertance tablet moet eenmaal daags als enkelvoudige dosis in de ochtend vóór een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, of een andere ACE-remmer, dihydropyridinederivaten, statine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- actieve leverziekte of onverklaarde persisterende serumtransaminasespiegels van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden,
- zwangerschap en het geven van borstvoeding, en voor vruchtbare vrouwen die geen betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken (zie rubriek 4.6),
- gelijktijdig gebruik met de hepatitis C-antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir,
- ernstige hypotensie,
- shock, inclusief cardiogene shock,
- obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. hypertrofische obstructieve cardiomyopathie en een hoge graad aortastenose),
- hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct,
- een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer,

- erfelijk of idiopathisch angio-oedeem,
- het gelijktijdig gebruik met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1),
- gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Lipertance mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (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 met betrekking tot atorvastatine, perindopril en amlodipine die van toepassing zijn op Lipertance.

Leverinsufficiëntie:
Door de aanwezigheid van atorvastatine in Lipertance dienen de leverfuncties periodiek te worden gecontroleerd. Bij patiënten die tekenen gaan vertonen of symptomen ontwikkelen die wijzen op leverletsel dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels hoger worden, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van atorvastatine met de afzonderlijke componenten te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8). Lipertance dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.
In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische ictures en overgaat in foudroyante levernecrose, en (soms) de dood tot gevolg heeft. Het mechanisme achter dit syndroom is niet bekend. Met Lipertance behandelde patiënten die geelzucht ontwikkelen of bij wie een duidelijke stijging van leverenzymen wordt geconstateerd dienen te stoppen met Lipertance en een adequate medische controle te ondergaan (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met leverfalen is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd en zijn de AUC-waarden hoger; er zijn geen doseringsadviezen vastgesteld. Bij met Lipertance behandelde patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie kan een zorgvuldige controle noodzakelijk zijn.

Met het oog op het effect van atorvastatine, perindopril en amlodipine is Lipertance gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of een onverklaarde persisterende stijging van serumtransaminasen van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden. Lipertance moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverfalen en patiënten die grote hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een leverziekte hebben gehad. Als aanpassing van de dosering is vereist, dienen de verschillende componenten afzonderlijk te worden getitreerd.

Invloed op de skeletspieren:
Evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen een schadelijke 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 creatinekinase- (CK-) spiegels (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobinurie wat tot nierfalen kan leiden.

Zeer zelden waren er meldingen van immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens en na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en gestegen serum creatinine kinase, die aanhouden ondanks het stopzetten van de behandeling met statine, positieve anti-HMG-CoA reductase antilichamen en verbetering met immunosuppressieve middelen.

Creatinekinasebepaling:
Creatinekinase 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.

Voor de behandeling:
Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met risicofactoren voor rabdomyolyse. In de volgende gevallen dient voor aanvang van de statinebehandeling de CK-waarde te worden gemeten:
- verminderde nierfunctie,
- hypothyreoïdie,
- persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen,
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- voorgeschiedenis van leverziekte en/of de consumptie van grote hoeveelheden alcohol,
- bij ouderen (> 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke meting te worden overwogen aan de hand van de eventuele aanwezigheid van andere risicofactoren voor rabdomyolyse,
- situaties waarin de plasmaconcentratie kan stijgen, bijvoorbeeld door interactie met andere middelen (zie rubriek 4.5) en bij bijzondere populaties, waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijk voordeel, en wordt regelmatige klinische controle aanbevolen.
Als de CK-waarden bij de nulmeting significant hoog zijn (> 5 maal ULN) mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling:
- Patiënten moeten worden gevraagd om ter stond melding te maken van spierpijn, krampen of zwakte, in het bijzonder als dit gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt wordt behandeld met Lipertance, 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 ≤ 5 maal ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer normaal worden, kan de behandeling met atorvastatine worden hervat of kan een ander statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- De behandeling met Lipertance moet onmiddellijk worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 maal ULN) of als rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen:
Door de aanwezigheid van atorvastatine is het risico op rabdomyolyse groter wanneer Lipertance 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 fibrinezuur derivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine, niacine of ezetimibe. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.
Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan toenemen door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.5). Er moet overwogen worden om Lipertance tijdelijk te stoppen bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Als gelijktijdige toediening niet kan worden

vermeden, moeten CK-waarden 2-3 keer per week worden gemeten en moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen die op myopathie kunnen wijzen.
In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Lipertance 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 en vervolgens moet worden overwogen de dosis naar beneden bij te stellen door titratie van de afzonderlijke componenten. 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).
Door de aanwezigheid van atorvastatine mag Lipertance niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de statinebehandeling te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen gemaakt van rabdomyolyse (waaronder enkele sterfgevallen) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen (zie rubriek 4.5). De patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen als zij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid ervaren.
De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.
Onder uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient de noodzaak van gelijktijdige toediening van Lipertance en fusidinezuur uitsluitend per geval en onder nauwlettend medisch toezicht te worden overwogen.

Myasthenia gravis, oculaire myasthenia:
In enkele gevallen is gemeld dat statines de novo of verergering van reeds bestaande myasthenia gravis of oculaire myasthenia veroorzaken (zie rubriek 4.8). Lipertance moet worden gestaakt in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Interstitiële longziekte:
Bij een aantal statines, voornamelijk bij langetermijnbehandelingen, is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte (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 therapie met Lipertance te worden stopgezet.

Diabetes mellitus:
Beschikbare gegevens duiden erop dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes een vorm van hyperglykemie kan doen optreden waarbij behandeling voor diabetes aangewezen is. Dit risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m^2; verhoogde triglyceridenwaarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen wanneer ze worden behandeld met Lipertance.

Bij patiënten met diabetes die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, dient de bloedglucoseconcentratie zorgvuldig te worden gecontroleerd gedurende de eerste maand van behandeling met geneesmiddelen die een ACE-remmer bevatten, zoals Lipertance (zie rubriek 4.5).

Hartfalen:
Lipertance dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen. In een langlopende, placebogecontroleerde studie onder patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers bevatten, zoals amlodipine, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien ze het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit verhogen.

Hypotensie:

ACE-remmers, zoals perindopril, kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en komt eerder voor 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 nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident (CVA).
Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en indien nodig moet een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) worden aangelegd. 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 is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan dosisverlaging of stopzetting van behandeling met Lipertance nodig zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose:
Evenals andere geneesmiddelen die ACE-remmers als perindopril bevatten, dient ook Lipertance met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met mitralisstenose of niet-hooggradige significante aortastenose. Het gebruik van Lipertance is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige obstructie van het uitstroomkanaal van de linkerventrikel (zie rubriek 4.3).

Niertransplantatie:
Er is geen ervaring met de toediening van perindopril arginine 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.

Verminderde nierfunctie:
Lipertance mag worden voorgeschreven aan patiënten met een creatinineklaring van ≥ 60 ml/min, maar is niet geschikt voor patiënten met een creatinineklaring van < 60 ml/min (matig tot ernstig verminderde nierfunctie). Voor deze patiënten wordt een individuele dosistitratie van de afzonderlijke componenten aanbevolen. Regelmatige controles van de kalium- en creatininegehaltes behoren tot de normale medische praktijk voor patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).
Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, kan de hypotensie na het opstarten van de behandeling met ACE-remmers, zoals perindopril, leiden tot verstoring van de nierfunctie. Acute nierinsufficiëntie, gewoonlijk reversibel, werd in deze situatie gerapporteerd.
Bij sommige patiënten met bilaterale of unilaterale nierslagaderstenose, die werden behandeld met ACE-remmers, werd verhoging van bloedureum en serumcreatinine waargenomen, wat doorgaans omkeerbaar was na het stopzetten van de behandeling. Dit is vooral te verwachten bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien er ook sprake is van renovasculaire hypertensie geldt een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie.
Sommige hypertensiepatiënten zonder klaarblijkelijke voorgeschiedenis van renovasculaire ziekte ontwikkelden verhoogde bloedureum- en serumcreatininewaarden, doorgaans in lichte mate en van tijdelijke aard, voornamelijk wanneer perindopril samen met een diureticum werd toegediend. Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde nierfunctie.

Het verlagen van de dosis en/of onderbreken van de behandeling met een diureticum en/of Lipertance kan noodzakelijk zijn.

Amlodipine mag in normale doses worden gebruikt bij patiënten met nierfalen. Veranderingen van de plasmaconcentratie van amlodipine hangen niet samen met de mate van verminderde nierfunctie. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Het effect van het gelijktijdig gebruik met Lipertance is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De Lipertance-doses moeten voldoen aan de verschillende doseringsadviezen van de afzonderlijke componenten.

Hemodialysepatiënten:
Anafylactische reacties werden gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high-fluxmembranen en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te worden overwogen.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:
In zeldzame gevallen werd angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx gemeld bij patiënten die met ACE-remmers, waaronder perindopril, behandeld werden (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In deze gevallen moet de behandeling met Lipertance onmiddellijk worden stopgezet en moet er passende controle worden ingesteld en doorgevoerd tot alle symptomen zijn verdwenen. In die gevallen waarbij de zwelling tot het gezicht en de lippen beperkt bleef, verdween deze doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistamines bij het verzachten van de symptomen nuttig zijn gebleken.
Angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem kan dodelijk zijn. In de gevallen waarbij de tong, glottis of larynx betrokken zijn, wat tot obstructie van de luchtwegen kan leiden, moet onmiddellijk een noodbehandeling worden gestart. Deze behandeling kan bestaan uit het toedienen van epinefrine en/of het actief openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet voortdurend medisch begeleid worden totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.
Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet werd veroorzaakt door behandeling met een ACE-remmer, lopen meer risico op een angio-oedeem wanneer ze met Lipertance worden behandeld (zie rubriek 4.3).
Intestinale angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten hadden pijn in de buik (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esteraseniveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door middel van een CT-scan of ultrasoon onderzoek van de buik, of tijdens een chirurgische ingreep; de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten met buikpijn die behandeld werden met Lipertance.

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.

Anafylactische reacties tijdens LDL- (lage-dichtheid-lipoproteïne) aferese:
Bij patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL-aferese met dextraansulfaat werden zelden levensbedreigende anafylactische reacties gemeld. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers vóór elke aferese tijdelijk te onderbreken.

Anafylactische reacties tijdens desensitisatie:
Bij patiënten die ACE-remmende medicijnen, zoals Lipertance, toegediend kregen tijdens een desensitisatiebehandeling (bijv. hymenopteragif) werden anafylactische reacties gemeld. Bij diezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd onderbroken, maar ze deden zich opnieuw voor na onachtzame hervatting van de medicatie.

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie:
Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Lipertance dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met collageen vaatlijden, bij een behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een voorgeschiedenis van verminderde nierfunctie is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet konden worden genezen met intensieve antibioticatherapie. Als Lipertance bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om alle tekenen van ontsteking (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

Ras:
ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Lipertance, dat de ACE-remmer perindopril bevat, is mogelijk minder effectief voor verlaging van de bloeddruk bij het negroïde ras dan bij het niet-negroïde ras, mogelijk door een hogere prevalentie van lage renineconcentraties in de zwarte hypertensieve populatie.

Hoest:
Bij gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Het gaat om een niet-productieve en hardnekkige hoest, die ophoudt na het stopzetten van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest moet beschouwd worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest bij patiënten die behandeld werden met Lipertance.

Chirurgie/Anesthesie:
Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij anesthesie met hypotensie veroorzakende middelen, kan Lipertance de vorming van angiotensine-II blokkeren als gevolg van compenserende renine-afgifte. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Eventueel optredende hypotensie die wordt toegeschreven aan dit mechanisme, kan door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie:
Bij sommige patiënten die met ACE-remmers, inclusief perindopril, werden behandeld, zijn stijgingen van de serumkaliumspiegel 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. Patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, een hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acuut hartdecompensatie, metabole acidose, of patiënten die tegelijkertijd kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd worden met stijgingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, cotrimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot een aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegel. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale 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 Lipertance en een van bovenvermelde middelen geïndiceerd is, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

In combinatie met lithium:
Het gelijktijdig gebruik van lithium en geneesmiddelen die perindopril bevatten, zoals Lipertance, 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 supervisie 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:
Door de aanwezigheid van lactose mag Lipertance niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de totale lactasedeficiëntie of een glucose-galactose malabsorptie.

Natriumgehalte:
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en 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 inwerkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen studies naar de interactie van Lipertance met andere geneesmiddelen uitgevoerd; wel zijn er afzonderlijke studies met atorvastatine, perindopril en amlodipine uitgevoerd. De resultaten van deze studies volgen hieronder.

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 ingesteld. 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 Lipertance behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten,

kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen 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 Lipertance 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 andere geneesmiddelen
Perindopril	Aliskiren	Het gelijktijdige gebruik van Lipertance en aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfalen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) in verband met risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
	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.
	Glecaprevir/pibrentasvir	Gelijktijdige therapie met Lipertance 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 andere geneesmiddelen**
Atorvastatine	Krachtige CYP3A4-remmers	Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en 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 het effluxtransporters P-glycoproteïne (P-gp) 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 CYP3A4- of transporteiwitremmende geneesmiddelen kan leiden tot v erhoogde plasmaconcentratie van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die zouden kunnen leiden tot myopathie, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.4). Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine. 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 Lipertance dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Lipertance niet kan worden vermeden, dienen lagere doses van atorvastatine in Lipertance te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).
Perindopril	Aliskiren	Bij patiënten die geen diabetes of verminderde nierfunctie hebben wordt het gelijktijdig gebruik van Lipertance en aliskiren niet aanbevolen.

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
	Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker	De literatuur vermeldt dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer, zoals perindopril in Lipertance, en angiotensine-receptorblokker wordt geassocieerd met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkele 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 nauwlettende controle van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.
	Estramustine	Risico op meer bijwerkingen als angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
	Lithium	Er zijn reversibele stijgingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van Lipertance 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. triamtereen, amiloride, eplerenon, spironolacton), kaliumzouten	Van deze geneesmiddelen is bekend dat ze leiden tot (mogelijk letale) hyperkaliëmie, met name in combinatie met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van Lipertance en deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik echter toch is geïndiceerd, dienen deze middelen met voorzichtigheid te worden gebruikt en moet de serumkalium- en creatinine concentratie regelmatig worden gecontroleerd.
Amlodipine	Dantroleen (infusie)	Bij dieren zijn letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen, geassocieerd met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneuze dantroleen. In verband met het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen de co-administratie van calciumkanaalblokker-bevattende geneesmiddelen zoals Lipertance te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor de ontwikkeling van of die behandeld worden voor maligne hyperthermie.
Atorvastatine/ Amlodipine	Grapefruit of grapefruitsap	Co-administratie van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aanbevolen (zie tabel 1). De toediening van Lipertance, dat amlodipine bevat, met de consumptie van grapefruit of grapefruitsap wordt niet

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
		aanbevolen omdat deze combinatie bij sommige patiënten leidt tot een verhoging van de biobeschikbaarheid, wat het bloeddrukverlagende effect versterkt.

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
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 studies naar de interactie van amiodaron of verapamil met atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodarone als van verapamil is bekend dat ze CYP3A4-activiteit remmen en dat gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van het component atorvastatine in Lipertance te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of -aanpassingen van de dosis 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 dalingen in de plasmaconcentraties van atorvastatine (zie tabel 1). Vanwege het tweevoudige interactie-mechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van Lipertance en rifampicine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband is gebracht met een significante daling 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 van het middel.

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
	Digoxine	Bij gelijktijdige toediening van meervoudige doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state digoxineconcentraties licht (zie tabel 2). Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
	Ezetimibe	Het gebruik van ezetimibe alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en Lipertance. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.
	Fusidinezuur	Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (hetzij farmacodynamisch, hetzij farmacokinetisch, of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen gemaakt van rabdomyolyse (waaronder enkele sterfgevallen) bij patiënten die deze combinatie kregen. Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met Lipertance te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).
	Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten	Het gebruik van fibraten alleen wordt soms geassocieerd met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse (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 Lipertance te worden gebruikt om het therapeutische doel te bereiken 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 atorvastatine-concentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden. Het gebruik van Lipertancewordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gelijktijdig met ciclosporine gebruiken (zie rubriek 4.4).

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
	Warfarine	In een klinisch onderzoek onder patiënten die langdurend 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, welke binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer normaal werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met Lipertance wordt begonnen bij patiënten die cumarineanticoagulantia 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. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met cumarineanticoagulantia. Als de hoeveelheid atorvastatine in Lipertance wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie wordt niet geassocieerd met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.
Perindopril	Antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica)	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 verminderde nierfunctie. Tijdens de eerste maand van de behandeling moet de bloedglucoseconcentratie zorgvuldig worden gecontroleerd.
	Baclofen	Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk regelmatig en pas de dosering van het antihypertensivum indien nodig aan.

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
	Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur ≥3 g/dag	Indien ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsschema's, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie leiden, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een stijging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierwerking. De combinatie van Lipertance en NSAIDs moet met grote voorzichtigheid worden toegediend, in het bijzonder bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en de nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.
Amlodipine	CYP3A4-remmers	Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden, zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan amlodipine. De klinische translatie van deze FK-variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Daarom kunnen klinische monitoring en dosisaanpassing nodig zijn. Er is een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine ontvangen. Nauwlettend toezicht op patiënten is aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend.
	CYP3A4-inductoren	Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, *Hypericum perforatum*).

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Component	**Bekende interactie met het product**	**Interactie met andere geneesmiddelen**
Atorvastatine	Colchicine	Hoewel er geen studies naar de interacties van atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met colchicine. Voorzichtigheid is geboden indien atorvastatine wordt voorgeschreven 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.
	Daptomycine	Gevallen van myopathie en/of rabdomyolyse zijn gemeld bij HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) die samen met daptomycine worden toegediend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt passend klinisch toezicht aanbevolen (zie rubriek 4.4).
	Orale anticonceptiva	Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol (zie tabel 2).
Perindopril	Sympathicomimetica	Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
	Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/ anesthetica	Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kunnen leiden tot verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).
	Goud	Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer als perindopril worden behandeld.

Component	Bekende interactie met het product	Interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	Digoxine, atorvastatine of warfarine	In klinische studies naar de interactie van geneesmiddelen had amlodipine geen invloed op de farmacokinetica van atorvastatine, digoxine of warfarine.
	Tacrolimus	Er is een risico op verhoogde concentraties van tacrolimus in het bloed wanneer het gelijktijdig met amlodipine wordt toegediend. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist de toediening van amlodipine aan patiënten die met tacrolimus worden behandeld de controle van de concentraties van tacrolimus in het bloed en indien nodig dosisaanpassing van tacrolimus.
	Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers)	mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.
	Ciclosporine	Er zijn geen studies naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie variabele dalconcentraties (gemiddeld 0%-40%) van ciclosporine werden waargenomen. Het controleren van de concentraties van ciclosporine dient overwogen te worden bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine gebruiken, en indien nodig dient de dosis ciclosporine te worden verlaagd.
Perindopril/Amlodipine	Antihypertensieve middelen en vasodilatatoren	Gelijktijdig gebruik van deze stoffen kan de hypotensieve effecten van Lipertance verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	**Atorvastatine**		
	Dosering	**Verhouding van AUC[&]**	**Klinische aanbeveling[#]**
Tipranavir 500 mg b.d.d./ Ritonavir 200 mg b.d.d., 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waarbij gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag voorschrijven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, ED	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg d.d. gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg b.d.d., 14 dagen	20 mg d.d. gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarbij gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van de patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg b.d.d., 9 dagen	80 mg d.d. gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg b.d.d./ Ritonavir (300 mg b.d.d. van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg b.d.d. op dag 8), dag 4-18, 30 min. na toediening van atorvastatine	40 mg d.d. gedurende 4 dagen	3,9	In gevallen waarbij gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van de patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg b.d.d./ Ritonavir 100 mg b.d.d., 9 dagen	10 mg d.d. gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg d.d., 4 dagen	40 mg, ED	3,3	
Fosamprenavir 700 mg b.d.d./Ritonavir 100 mg b.d.d., 14 dagen	10 mg d.d. gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg b.d.d. 14 dagen	10 mg d.d. gedurende 4 dagen	2,3	
Letermovir 480 mg d.d., 10 dagen	20 mg ED	3,29	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die letermovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg b.d.d., 14 dagen	10 mg d.d. gedurende 28 dagen	1,74^	Geen specifieke aanbeveling.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering	**Verhouding van AUC[&]**	**Klinische aanbeveling[#]**
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml d.d.*	40 mg, ED	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden.
Diltiazem 240 mg d.d., 28 dagen	40 mg, ED	^1,51	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg q.d.d., 7 dagen	10 mg, ED	^1,33	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, ED	1,18	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg q.d.d., 2 weken	10 mg d.d. gedurende 4 weken	^1,00	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g b.d.d., 24 weken	40 mg d.d. gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30ml q.d.d., 2 weken	10 mg d.d. gedurende 4 weken	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg d.d., 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampicine 600 mg d.d., 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, ED	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg d.d., 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, ED	0,20	
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	40 mg, ED	1,35	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg d.d., 7 dagen	40 mg, ED	1,03	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg t.d.d, 7 dagen	40 mg, ED	2,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De dagelijkse dosis atorvastatine mag tijdens de co-administratie van boceprevir niet meer dan 20 mg zijn.
Glecaprevir 400 mg d.d. / Pibrentasvir 120 mg d. d., 7 dagen	10 mg d.d. gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met middelen die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering	Verhouding van AUC[&]	Klinische aanbeveling[#]
Elbasvir 50 mg d. d. / Grazoprevir 200 mg d. d., 13 dagen	10 mg ED	1,95	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.

d.d. = eenmaal daags; ED = enkelvoudige dosis; b.d.d. = tweemaal daags; q.d.d. = viermaal daags, t.d.d. = driemaal daags
[&] Vertegenwoordigt de verhouding van behandelingen (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).

Gegevens die zijn vermeld als veranderingspercentage (%) geven het relatieve verschil aan tussen het gelijktijdige gebruik van middelen en de toediening van uitsluitend atorvastatine (d.w.z., 0% = geen verandering).
[#]Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.
[*] Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en plasmaconcentraties van geneesmiddelproducten kunnen verhogen 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 orthohydroxymetaboliet. 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 (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA reductaseremmers 1,3 maal.
** Verhouding gebaseerd op een enkel monster dat 8-16 u na dosering werd afgenomen.

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

Atorvastatine en doseringsregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verhouding van AUC[&]	Klinische aanbeveling
80 mg d.d. gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg d.d., 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd
40 mg d.d. gedurende 22 dagen	Orale contraceptie d.d., 2 maanden - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1.28 1.19	Geen specifieke aanbeveling
80 mg d.d. gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, ED	1.03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, ED	Tipranavir 500 mg b.d.d./ritonavir 200 mg b.d.d., 7 dagen	1.08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, d.d. gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg b.d.d., 14 dagen	0.73	Geen specifieke aanbeveling
10 mg d.d. gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg b.d.d./ritonavir 100 mg b.d.d., 14 dagen	0.99	Geen specifieke aanbeveling

d.d. = eenmaal daags; ED = enkelvoudige dosis; b.d.d. = tweemaal daags
[&] Vertegenwoordigt de verhouding van behandelingen (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).

∝
* 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

Lipertance is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Zwangerschap:
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 verlagen van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico geassocieerd 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. Behandeling met atorvastatine dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Perindopril
Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).
Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet overtuigend; een klein verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die zwanger willen worden, moeten overstappen op een alternatieve antihypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien nodig moet met een andere behandeling gestart worden.
Blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt fototoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).
In geval van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Zuigelingen wier moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Amlodipine
De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding:
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 hun kind geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). 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 pasgeboren of preterm geboren zuigelingen.

Amlodipine
Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend.

Vruchtbaarheid:
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.

Amlodipine
Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die behandeld worden met calciumkanaalblokkers. Er zijn onvoldoende klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Lipertance op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

- Atorvastatine heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
- Perindopril heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties voordoen die verband houden met lage bloeddruk, vooral aan het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.
- Amlodipine kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine innemen last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast.

Daardoor kan het vermogen om machines te bedienen afnemen bij patiënten die worden behandeld met Lipertance. Voorzichtigheid is met name aan het begin van de behandeling geboden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het profiel:
De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen van atorvastatine, perindopril en amlodipine, apart toegediend, zijn: nasofaryngitis, overgevoeligheid, hyperglykemie, hoofdpijn, faryngolaryngeale pijn, epistaxis, constipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree, verandering van de darmtransit, myalgie, artralgie, pijn in ledematen, spierspasmen, zwelling van gewrichten, zwelling van de enkels, rugpijn, afwijkende onderzoeksuitslagen van de leverfuncties, verhoogde creatinekinaseconcentratie in het bloed, somnolentie, duizeligheid, palpitaties, flush, buikpijn, oedeem, vermoeidheid, paresthesie, visuele stoornissen, diplopie, tinnitus, vertigo, hypotensie, hoesten, dyspneu, braken, dysgeusie, rash, pruritus, asthenie.

Overzicht van bijwerkingen:

De ongewenste bijwerkingen waargenomen tijdens behandeling met atorvastatine, perindopril of amlodipine, bij afzonderlijke toediening, zijn opgenomen in de onderstaande tabel, geordend volgens de MedDRA-classificatie volgens orgaansystemen, waarbij de frequentie van de bijwerking als volgt is gedefinieerd:

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

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**		
		Atorvastatine	**Perindopril**	**Amlodipine**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	-	-
	Rhinitis	-	Zeer zelden	Soms
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombocytopenie	Zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Leukopenie/neutropenie	-	Zeer zelden	Zeer zelden
	Eosinofilie	-	Soms*	-
	Agranulocytose of pancytopenie	-	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH	-	Zeer zelden	-
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak	-	Zeer zelden
	Anafylaxie	Zeer zelden	-	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden	-
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hyperglykemie	Vaak	-	Zeer zelden
	Hypoglykemie	Soms	Soms*	-
	Hyponatriëmie	-	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, reversibel na stopzetting (zie rubriek 4.4)	-	Soms*	-
	Anorexie	Soms	-	-
	Slapeloosheid	Soms	-	Soms
	Veranderde stemming (waaronder angst)	-	Soms	Soms
	Slaapstoornissen	-	Soms	-
	Depressie	-	Soms*	Soms
	Nachtmerries	Soms	-	-
	Verwarde toestand	-	Zeer zelden	Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid	-	Soms*	Vaak
	Duizeligheid	Soms	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak
	Tremor	-	-	Soms
	Dysgeusie	Soms	Vaak	Soms
	Syncope	-	Soms*	Soms
	Hypesthesie	Soms	-	Soms
	Paresthesie	Soms	Vaak	Soms
	Hypertonie	-	-	Zeer zelden
	Perifere neuropathie	Zelden	-	Zeer zelden
	CVA, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4.)	-	Zeer zelden	-
	Amnesie	Soms	-	-
	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	-	-	Niet bekend
	Myasthenia gravis	Niet bekend		
Oogaandoeningen	Visuele stoornissen	Zelden	Vaak	Vaak
	Diplopie		-	Vaak
	Wazig zien	Soms	-	-

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Atorvastatine	Perindopril	Amlodipine
	Oculaire myasthenia	Niet bekend		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak	Soms
	Vertigo	-	Vaak	-
	Gehoorverlies	Zeer zelden	-	-
Hartaandoeningen	Myocardinfarct, secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden	Zeer zelden
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden	-
	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie)	-	Zeer zelden	Soms
	Tachycardie	-	Soms*	-
	Palpitaties	-	Soms*	Vaak
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie)	-	Vaak	Soms
	Vasculitis	Zelden	Soms*	Zeer zelden
	Overmatig blozen	-	Zelden*	Vaak
	Raynaud-fenomeen	-	Niet bekend	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Faryngolaryngeale pijn	Vaak	-	-
	Epistaxis	Vaak	-	-
	Hoest	-	Vaak	Soms
	Dyspneu	-	Vaak	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden	-
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak	Soms
	Pijn in onder- en bovenbuik	Soms	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	Vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak	Vaak
	Droge mond	-	Soms	Soms
	Pancreatitis	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	-	-	Zeer zelden
	Gingivale hyperplasie	-	-	Zeer zelden
	Verandering van darmtransit	-	-	Vaak
	Oprispingen	Soms	-	-
	Flatulentie	Vaak	-	-
Lever- en galaandoeningen	Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Geelzucht	-	-	Zeer zelden
	Cholestase	Zelden	-	-
	Leverfalen	Zeer zelden	-	-
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash	Soms	Vaak	Soms
	Pruritus	Soms	Vaak	Soms
	Urticaria	Soms	Soms	Soms
	Purpura	-	-	Soms
	Huidverkleuring	-	-	Soms
	Hyperhidrose	-	Soms	Soms
	Exantheem	-	-	Soms
	Alopecia	Soms	-	Soms
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Zelden	Soms	Zeer zelden
	Exfoliatieve dermatitis	-	-	Zeer zelden
	Pemfigoïd	-	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	-	Zelden*	-
	Syndroom van Stevens-Johnson	Zelden	-	Zeer zelden
	Fotosensitieve reacties	-	Soms*	Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse	Zelden	-	Niet bekend

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Atorvastatine	Perindopril	Amlodipine
	Erythema multiforme	Zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Lichenoïde geneesmiddelreactie	Zelden	-	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zwelling van gewrichten	Vaak	-	-
	Zwelling van enkel	-	-	Vaak
	Pijn in ledematen	Vaak	-	-
	Artralgie	Vaak	Soms*	Soms
	Spierspasmen	Vaak	Vaak	Vaak
	Myalgie	Vaak	Soms*	Soms
	Rugpijn	Vaak	-	Soms
	Nekpijn	Soms	-	-
	Vermoeide spieren	Soms	-	-
	Myopathyie	Zelden	-	-
	Myositis	Zelden	-	-
	Rabdomyolyse	Zelden	-	-
	Spierscheuring	Zelden	-	-
	Tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur	Zelden	-	-
	Lupusachtig syndroom	Zeer zelden	-	-
	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)	Niet bekend	-	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornis	-	-	Soms
	Nycturie	-	-	Soms
	Pollakisurie	-	-	Soms
	Nierfalen	-	Soms	-
	Acuut nierfalen	-	Zelden	-
	Anurie/oligurie	-	Zelden*	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	-	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Zeer zelden	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Soms	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Soms	-	Vaak
	Oedeem	-	-	Zeer vaak
	Borstpijn	Soms	Soms*	Soms
	Pijn	-	-	Soms
	Malaise	Soms	Soms*	Soms
	Perifeer oedeem	Soms	Soms*	-
	Pyrexie	Soms	Soms*	-
Onderzoeken	Verhoogde bloedureumconcentratie	-	Soms*	-
	Verhoogde bloedcreatininewaarden	-	Soms*	-
	Verhoogde leverenzymconcentratie	-	Zelden	Zeer zelden**
	Verhoogde bilirubineconcentratie	-	Zelden	-
	Gewichtstoename	Soms	-	Soms
	Positieve urinetest voor witte bloedcellen	Soms	-	-
	Gewichtsafname	-	-	Soms
	Abnormale uitslagen van leverfunctietest	Vaak	-	-
	Verhoogde concentratie creatinekinase in het bloed	Vaak	-	-
	Verlaagd hemoglobine en verlaagd hematocriet	-	Zeer zelden	-
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Vallen	-	Soms*	-

** Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen bekend door spontane meldingen.*

***Meestal samenhangend met cholestase.*

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 significante (meer dan driemaal 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.
Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) meer dan driemaal 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 van bepaalde statines zijn gerapporteerd:
• seksuele disfunctie,
• depressie,
• uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, voornamelijk met langdurige behandeling (zie rubriek 4.4),
• diabetes mellitus: de frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucoseconcentratie van $\geq 5{,}6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden en een 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Lipertance bij mensen gerapporteerd.

Atorvastatine:

Symptomen en behandeling
Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering van atorvastatine. Indien een overdosering optreedt, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld en moeten mogelijk ondersteunende maatregelen worden getroffen. Er dienen leverfunctietests te worden verricht en serumspiegels van CK regelmatig te worden gecontroleerd. Vanwege de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

Perindopril:

Symptomen:
De symptomen die geassocieerd worden met overdosering van ACE-remmers zijn hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

Behandeling:
De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneuze infusie van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar, kan ook angiotensine-II-infusie en/of de intraveneuze toediening van catecholamines worden overwogen. 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 gecontroleerd te worden.

Amlodipine:

Voor amlodipine is de ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen beperkt.

Symptomen:
Beschikbare gegevens duiden erop dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Gerapporteerd is duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling:
Klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hartfunctie en de ademhaling, het hoog plaatsen van extremiteiten en controle van circulerend vloeistofvolume en urineproductie. Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontra-indiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering te neutraliseren. In sommige gevallen kan maagspoeling de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van houtskool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vertraagt. Daar amlodipine sterk proteïnegebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipiden modificerende middelen in combinatie met andere geneesmiddelen; atorvastatine, amlodipine en perindopril.
ATC-code: C10BX11

Werkingsmechanisme:

Atorvastatine
Atorvastatine is een selectieve, competitieve HMG-CoA-reductaseremmer, 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 lipoproteins’ (VLDL) en afgegeven aan 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).

Perindopril
Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (ACE: angiotensin converting enzym). Het omzettingsenzym of kinase is een exopeptidase dat enerzijds zorgt voor de omzetting van angiotensine I in het vasoconstrictieve angiotensine II en anderzijds voor het afbreken van de vasodilatator bradykinine tot een inactieve heptapeptide. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde activitieit van plasmarenine (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie. Aangezien ACE bradykinine inactiveert, resulteert remming van ACE ook in een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kininesystemen (en dus ook de activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest).
De werkzaamheid van perindopril berust op perindoprilaat, de werkzame metaboliet ervan. De andere metabolieten vertonen *in vitro* geen remming van de ACE-activiteit.

Amlodipine
Amlodipine is een calciumionantagonist van de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de gladde spiercellen van hart en bloedvaten.

Farmacodynamische effecten:

Atorvastatine
Atorvastatine verlaagt de concentratie van plasmacholesterol en serumlipoproteïne door remming van HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever en verhoogt het aantal LDL-receptoren op het oppervlak van levercellen voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.
Atorvastatine vermindert de LDL-aanmaak en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en blijvende 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 familiaire hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

Perindopril
Hypertensie:
Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: mild, matig, ernstig. Zowel liggend als staand werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.
Perindopril vermindert de perifere vasculaire weerstand, waardoor de bloeddruk daalt. Als gevolg daarvan neemt de perifere doorbloeding toe, zonder effect te hebben op de hartfrequentie.
De nierdoorbloeding neemt in de regel toe, terwijl de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) gewoonlijk gelijk blijft.

Hartfalen:
Perindopril ontlast het hart door de voor- en nabelasting te verminderen.

Amlodipine
Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe verslappende effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet volledig bekend, maar de volgende twee werkingen spelen een rol bij het verlichten van de totale ischemische belasting:

1) Amlodipine verwijdt perifere arteriolen en vermindert daarmee de totale perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft vermindert

deze verminderde belasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.

2) Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote coronaire arteriën en de coronaire arteriolen, zowel in normale als in ischemische zones, ook een rol bij de werking van amlodipine. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagader (Prinzmetal of variant-angina).

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De morbiditeit en mortaliteit van Lipertance is niet onderzocht.

Atorvastatine

Uit de resultaten van een dosis-responsstudie blijkt dat atorvastatine de concentraties van totaal-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteïne B (34%-50%) en triglyceriden (14%-33%) verlaagt, terwijl het middel de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, doet stijgen. Deze resultaten van patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie; waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus, zijn vergelijkbaar.

Aangetoond is dat verlaging van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit verlagen.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie

In een multicentrische, open-label, compassionate-use studie van 8 weken met een optionele verlengingsfase van variabele lengte, werden 335 patiënten opgenomen, waarvan bij 89 patiënten homozygote familiaire hypercholesterolemie was vastgesteld. Bij deze 89 patiënten was de gemiddelde afname van LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses van maximaal 80 mg/dag.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) is een internationaal, gerandomiseerd onderzoek met een factoriële opzet van 2x2. Het doel van de ASCOT-studie was het vergelijken van de effecten van twee antihypertensieve behandelingsschema's bij 19.257 patiënten (Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA) en de effecten van de toevoeging van 10 mg atorvastatine, in vergelijking met placebo, bij 10.305 patiënten (Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA) met betrekking tot niet-fatale en fatale coronaire gebeurtenissen.

De effecten van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire gebeurtenissen werden onderzocht bij hypertensieve patiënten in de leeftijd van 40-79 jaar die geen myocardinfarct hebben gehad en niet zijn behandeld voor angina, en een TC-gehalte hebben van 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Bij alle patiënten was sprake van ten minste drie van de vooraf vastgestelde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd van ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een familielid van de eerste graad, een verhouding TC/HDL-C van hoger dan 6, perifere vasculaire ziekte, linkerventrikelhypertrofie, voorgeschiedenis van CVA, specifieke ecg-afwijking, proteïnurie/albuminurie.

De patiënten een bloeddrukverlagende behandeling ondergaan met ofwel amlodipine ofwel atenolol. Om de beoogde bloeddrukwaarden te bereiken (< 140/90 mmHg bij niet-diabetische patiënten en < 130/80 mmHg bij patiënten met diabetes) kon in de amlodipinegroep perindopril worden toegevoegd en in de atenololgroep bendroflumethiazide.

De patiënten werden behandeld met een antihypertensivum (op basis van amlodipine of van atenolol) gecombineerd met eenmaal daags 10 mg atorvastatine (n=5168) of placebo (n=5137).

De combinatie van atorvastatine en amlodipine toonde een significante afname in het primaire eindpunt van fatale coronaire gebeurtenissen en niet-fatale myocardinfarcten van 53% (95% CI [0,31; 0,69], p <0,0001) in vergelijking met de groep die placebo + amlodipine kreeg, en van 39% (95% CI [0,08; 0,59], p <0,016) in vergelijking met de groep die atorvastatine + atenolol kreeg.

In een subgroep van patiënten van ASCOT-LLA gedefinieerd in een post-hocanalyse die tegelijkertijd werd behandeld met atorvastatine, perindopril en amlodipine (n=1814), werd een afname van 38% waargenomen van fatale coronaire gebeurtenissen en niet-fatale myocardinfarcten (95% CI [0,36; 1,08]) in vergelijking met atorvastatine, atenolol en bendroflumethiazide (n=1978). Er was ook een significante afname van 24% van het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures (95% CI [0,59;

0,97]), een afname van 31% van het totale aantal coronaire gebeurtenissen (95% CI [0,48; 1,00]) en een significante afname van 50% van fatale en niet-fatale CVA's (95% CI [0,29; 0,86]), een afname van 39% van alle niet-fatale myocardinfarcten, fatale coronaire gebeurtenissen en coronaire revascularisatieprocedures samen (95% CI (0,38; 0,97]) en een afname van 42% van de gehele cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarcten en CVA's samen (95% CI [0,40; 0,85]).

Perindopril

Hypertensie:

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis bereikt een maximum na 4 tot 6 uur en houdt gedurende ten minste 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.

De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er normalisatie binnen één maand bereikt en behouden zonder dat tachyfylaxie optreedt.

Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril vermindert hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens is vastgesteld dat perindopril vasodilaterende eigenschappen bezit. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de verhouding media/lumen van de kleine arteriën.

Een aanvullende behandeling met thiazidediureticum levert additieve synergie. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door de diuretische behandeling.

Patiënten met een stabiele aandoening van de kransslagaders:

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

Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril tert-butylamine 8 mg, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine, (n = 6110) of placebo (n = 6108).

De onderzoekpopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90 % van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste patiënten kregen de onderzoekmedicatie bovenop een conventionele therapie, waaronder plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

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

Bij patiënten die een myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie hebben gehad was de absolute reductie in het primaire eindpunt 2,2%, wat een relatieve risicoreductie van 22,4% betekende (95% CI [12,0; 31,6] – p <0,001) ten opzichte van placebo.

Overig: dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (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 de 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 met vastgestelde eind-orgaanschade. 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 nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd gezien. Gezien hun overeenkomstige 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 door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2-Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling

met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierziekte, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en CVA 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.

Amlodipine:
Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (zowel liggend als staand) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door de trage start van het actiemechanisme is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipinetoediening.

Bij patiënten met angina pectoris verlengt amlodipine bij éénmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot het begin van een angina-aanval en de tijd tot 1-mm-ST-segmentdepressie. Daarnaast verlaagt amlodipine zowel de frequentie van de aanvallen als het gebruik van nitroglycerinetabletten.

Amlodipine werd niet geassocieerd met metabolische bijwerkingen of veranderingen van plasmalipiden, en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Patiënten met coronaire hartziekten (CAD):
De werkzaamheid van amlodipine bij preventie van klinische incidenten bij patiënten met coronaire hartziekten (CAD) is geëvalueerd in een onafhankelijk, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 1997 patiënten: CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Van deze patiënten werden er gedurende twee jaar 663 behandeld met 5-10 mg amlodipine, werden 673 patiënten behandeld met 10-20 mg enalapril en werden 655 patiënten behandeld met placebo, naast de standaardbehandeling met statines, bètablokkers, diuretica en aspirine. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden gepresenteerd in de tabel hieronder. De resultaten tonen aan dat de behandeling met amlodipine resulteerde in minder ziekenhuisopnamen voor angina en revascularisatieprocedures bij patiënten met CAD.

Incidentie van significante klinische resultaten van CAMELOT

	Cardiovasculaire gebeurtenissen: aantal (%)			Amlodipine vs. Placebo	
Resultaten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% BI)	*P*-waarde
Primair eindpunt					
Nadelige cardiovasculaire incidenten	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Afzonderlijke componenten					
Coronaire revascularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ziekenhuisopname voor angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
CVA of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Cardiovasculair mortaliteit	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ziekenhuisopname voor CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	059 (0,14-2,47)	0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N.v.t.	0,04
Nieuw begin perifere vasculaire ziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; CHF: congestief hartfalen; CVA: cerebrovasculair accident; MI: myocardinfarct; TIA: transient ischemic attack.

Gebruik bij patiënten met hartfalen
Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met hartfalen NYHA-klasse II-IV is gebleken dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering, gemeten aan de hand van inspanningstolerantie, linkerventrikelejectiefractie en klinische symptomen.
Uit een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) opgezet voor de evaluatie van patiënten met hartfalen NYHA-klasse III-IV die behandeld werden met digoxine, diuretica en ACE-remmers, is gebleken dat amlodipine niet leidt tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.
Bij een langlopend, placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met hartfalen NYHA III en IV zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op onderliggende ischemische ziekte had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij dezelfde populatie werd amlodipine geassocieerd met een verhoogd aantal meldingen van longoedeem.

Behandeling ter voorkoming van hartaanval trial (ALLHAT)
Een gerandomiseerde, dubbelblinde morbiditeit/mortaliteit-studie, genaamd de "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) werd uitgevoerd om recente geneesmiddelen te vergelijken: 2,5-10 mg/d amlodipine (calciumkanaalblokker) of 10-40 mg/d lisinopril (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling met die van de thiazide-diuretica, 12,5-25 mg/d chloorthalidon bij milde tot matige hypertensie.
In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor cardiovasculaire ziekte (CVZ), waaronder: eerder myocardinfarct of CVA >6 maanden vóór opname in de studie of documentatie van andere atherosclerotische CVZ (totaal 51,5 %), diabetes type 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie aangetoond via elektrocardiogram of echocardiografie (20,9%), roken (21,9%).
Het primair eindpunt was een samenstelling van een fatale CVZ of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen de behandeling op basis van amlodipine en die op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p = 0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % CI [1,25-1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit (ongeacht de oorzaak) tussen de behandeling op basis van amlodipine en die op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95 % CI [0,89-1,02] p = 0,20).

Pediatrische populatie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Lipertance bij kinderen.
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft voor Lipertance een productspecifieke vrijstelling gegeven voor alle subgroepen van de pediatrische populatie voor de behandeling van ischemische coronaire hartziekten, hypertensie en verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie bij pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een studie naar de interactie van geneesmiddelen bij gezonde proefpersonen resulteerde de toediening van 40 mg atorvastatine, 10 mg perindopril arginine en 10 mg amlodipine in een toename van 23% van de AUC van atorvastatine, wat klinisch niet van grote betekenis is. De piekconcentratie van perindopril nam toe met ongeveer 19%; de farmacokinetica van perindoprilaat, de werkzame metaboliet, bleef echter gelijk. De absorptiesnelheid en -mate van amlodipine tegelijk toegediend met atorvastatine en perindopril waren niet significant anders dan de absorptiesnelheid en -mate van amlodipine wanneer het zonder andere middelen werd ingenomen.

Atorvastatine:

Absorptie
Oraal toegediende atorvastatine wordt snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie neemt toe met de toegediende atorvastatinedosis. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95% tot 99% ten opzichte van een orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende werking is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-passmetabolisme in de lever.

Distributie
Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is circa 381 l. Atorvastatine is ≥ 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie
Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyleerde 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 paragehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70% van het circulerende remmende effect op HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie
Atorvastatine wordt voornamelijk geëlimineerd in gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van het remmende effect op 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 P-glycoproteïne (P-gp) 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 personen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

Geslacht: concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij vrouwen anders dan bij mannen (ongeveer 20% hoger voor Cmax en 10% lager voor AUC). Deze verschillen waren niet klinisch significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten bij mannen en vrouwen.

Verminderde nierfunctie: nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan.

Afgenomen leverfunctie: de plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn duidelijk verhoogd (C_{max} ongeveer 16 maal en AUC ongeveer 11 maal) 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 SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 codeert (SLCO1B1 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 is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie wordt 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 bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat bestaan nog vijf andere metabolieten van perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.
Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige dosis.

Lineariteit
Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling.

Distributie
Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasma-eiwitten is 20%, voornamelijk aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie
Perindoprilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady-state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Speciale populaties
Ouderen: de eliminatie van perindoprilaat verloopt langzamer bij ouderen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie.

Verminderde nierfunctie: aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de mate van verslechtering (creatinine-klaring).

De klaring van perindoprilaat bij dialyse is 70 ml/min.

Patiënten met cirrose: perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose; de leverklaring van de oorspronkelijke stof duurt twee keer zo lang. De hoeveelheid gevormde perindoprilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine:

Absorptie
Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties die 6 tot 12 uur na inname bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80 %. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie
Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit in vitro studies is gebleken dat ongeveer 97,5% van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwitten is gebonden.

Biotransformatie en eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 35 tot 50 uur en komt overeen met een dagelijkse dosis. Amlodipine wordt door de lever op grote schaal afgebroken tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine worden uitgescheiden.

Bijzondere populaties
Afgenomen leverfunctie: een zeer beperkte hoeveelheid gegevens is beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met afgenomen leverfunctie hebben een verhoogde klaring van amlodipine, wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC van ongeveer 40-60%.

Ouderen: de tijd die nodig is om de piekplasmaconcentratie van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten gelijk. Bij oudere patiënten is de klaring van amlodipine geneigd af te nemen, waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen. Toename van AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen kwam volgens verwachting voor bij de onderzochte leeftijdsgroep van patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische studies met Lipertance uitgevoerd.

Atorvastatine:

Reproductietoxicologie en effect op vruchtbaarheid: aanwijzingen uit experimentele dierstudies duiden erop 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 verminderd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor transplacentaire overdracht. 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 en mutagenese: atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een testbatterij van 4 onderzoeken *in vitro*-en 1 assay *in vivo*. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6 tot 11 maal de AUC 0-24uur bereikt bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering) gingen bij mannelijke dieren gepaard met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen.

Perindopril:

Chronische toxiciteit: in chronische orale toxiciteitsonderzoeken (bij ratten en apen) was sprake van reversibel letsel van het targetorgaan de nier.

Reproductietoxiciteit en effect op vruchtbaarheid: studies naar reproductietoxiciteit (bij ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. ACE-remmers, als een klasse, bleken echter nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels en een toename van peri- en postnatale mortaliteit zijn waargenomen. De vruchtbaarheid van zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werd niet aangetast.

Carcinogenese, mutagenese: er werd geen mutageniciteit waargenomen bij *in vitro*- of *in vivo*-onderzoeken. Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in langetermijnonderzoeken bij ratten en muizen.

Amlodipine:

Reproductietoxicologie: onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp, een langdurige worp en een verminderde overleving van de pups aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Verminderde vruchtbaarheid: er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) met doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipine-besilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd een verminderde plasmaconcentratie van het follikelstimulerend hormoon en testosteron aangetroffen, evenals een verlaging van spermadichtheid en afname van het aantal volgroeide spermatiden en sertolicellen.

Carcinogenese, mutagenese: ratten en muizen die gedurende twee jaar in hun voeding amlodipine kregen toegediend in concentraties berekend voor een dagelijkse dosering van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen overeenkomend met en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten. Mutageniciteitsonderzoeken toonden geen effecten op gen- of chromonsoomniveau aan gerelateerd met het geneesmiddel op gen- of chromosoomniveaus.

* Op basis van patiëntgewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Calciumcarbonaat (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose (E460)
Maltodextrine
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:
Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E470b)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Na opening van de HDPE (hoge dichtheid polyetheen) container van 100 tabletten zijn de tabletten 100 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PP-container: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

HDPE-container (alle behalve de HDPE-fles van 100 tabletten) (40/10/10 mg sterkte) : Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

HDPE-container (alleen voor HDPE-fles van 100 tabletten) (40/10/10 mg): bewaren beneden 30 C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 filmomhulde tabletten in een polypropyleen tablettencontainer die is afgesloten met een LDPE-deksel (enkel beschikbaar voor 10/5/5mg). Het deksel bevat een droogmiddel. De container met 10/5/5 mg-tabletten is voorzien van een doseeropening van LDPE.

28 filmomhulde tabletten in een polypropyleen tablettencontainer die is afgesloten met een LDPE-deksel. Het deksel bevat een droogmiddel. De container met 10/5/5 mg-tabletten is voorzien van een doseeropening van LDPE.

30 filmomhulde tabletten in een polypropyleen tablettencontainer die is afgesloten met een LDPE-deksel. Het deksel bevat een droogmiddel. De container met 10/5/5 mg-tabletten is voorzien van een doseeropening van LDPE.
100 filmomhulde tabletten in een HDPE-tablettencontainer met een schroefdeksel van polypropyleen. Het schroefdeksel bevat een droogmiddel. De tablettencontainer bevat droogmiddel capsule.

Verpakkingen van 10, 28, 30, 84 (3 tablettencontainers van 28), 90 (3 tablettencontainers van 30) of 100 filmomhulde tabletten.

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.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: BE482880 – BE482897
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: BE482906 – BE482915
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: BE482924 – BE482933
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: BE482942 – BE482951
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: BE482960 – BE482977

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/10/2016
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum FAGG : 07/2026
Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van FAGG.