

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vasotec 16 mg/5 mg/20 mg, tabletten
Vasotec 16 mg/10 mg/20 mg, tabletten
Vasotec 16 mg/5 mg/40 mg, tabletten
Vasotec 16 mg/10 mg/40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vasotec 16 mg/5 mg/20 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Vasotec 16 mg/10 mg/20 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Vasotec 16 mg/5 mg/40 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Vasotec 16 mg/10 mg/40 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 16 mg candesartancilexetil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Vasotec 16 mg/5 mg/20 mg, tabletten:
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan één zijde de inscriptie "16" en aan de andere zijde de inscriptie "C H" (afmetingen: diameter ongeveer 9,5 mm).

Vasotec 16 mg/10 mg/20 mg, tabletten:
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan één zijde de inscriptie "C A" en aan de andere zijde de inscriptie "A" (afmetingen: diameter ongeveer 9,5 mm).

Vasotec 16 mg/5 mg/40 mg, tabletten:
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten, met aan één zijde de inscriptie "16 5" en aan de andere zijde de inscriptie "40" (afmetingen: lengte ongeveer 18,2 mm).

Vasotec 16 mg/10 mg/40 mg, tabletten:
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten, met één centrale breukstreep aan beide zijden, met aan één zijde de inscriptie "16 10" en aan de andere zijde de inscriptie "40" (afmetingen: lengte ongeveer 18,2 mm).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vasotec is geïndiceerd als vervangingstherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie die gepaard gaat met primaire hypercholesterolemie of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie bij volwassen patiënten die al adequaat onder controle zijn met candesartan, amlodipine en atorvastatine die naast elkaar worden toegediend met hetzelfde dosisniveau als in de combinatie.

Voor onderzoeksgegevens met betrekking tot LDL-C en bloeddrukverlaging, cardiovasculaire voorvallen en bestudeerde populaties, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is één tablet van de aangegeven sterkte.

Om een dagelijkse dosering van 8 mg candesartancilexetil, 5 mg amlodipine en 20 mg atorvastatine te bereiken, is de geadviseerde dagelijkse dosering een halve tablet Vasotec 16 mg/10 mg/40 mg, tabletten.

De vastedosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Voordat er wordt overgeschakeld naar Vasotec, moeten patiënten worden gecontroleerd op stabiele doseringen van de monocomponenten die gelijktijdig worden ingenomen. De dosering van Vasotec moet worden gebaseerd op de doseringen van de afzonderlijke componenten van de combinatie op het moment van overschakeling.

Als de dosering aangepast dient te worden, moet er titratie plaatsvinden met de afzonderlijke componenten.

De patiënt dient het standaard cholesterolverlagende dieet tijdens de behandeling met Vasotec voort te zetten.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C of letermovir voor profylaxie van cytomegalovirusinfectie gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de atorvastatinedosering niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het gebruik van atorvastatine wordt afgeraden bij patiënten die letermovir samen met ciclosporine innemen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Speciale patiënten

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vasotec is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en/of actieve leverziekte (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Vasotec dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Amlodipine en candesartan zijn niet dialyseerbaar. Er is beperkte ervaring met candesartan bij patiënten met zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Negroïde patiënten

Het antihypertensieve effect van candesartan is minder uitgesproken bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vasotec bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen eenmaal daags op hetzelfde tijdstip van de dag met of zonder voedsel oraal ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Zwangerschap, in de periode van het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptie maatregelen treffen (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Ernstige hypotensie;
- Shock (inclusief cardiogene shock);
- Obstructie van de uitstroombaan van de linkerhartkamer (bijv. hooggradige aortastenose);
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct;
- Actieve leverziekte of onverklaarde aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden;
- Ernstige leverinsufficiëntie en/of cholestase;
- Behandeling met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C;
- Gelijktijdige toediening van Vasotec met aliskirenbevattende middelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen in verband met candesartan, amlodipine en atorvastatine zijn van toepassing op Vasotec.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdige toediening van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder toezicht van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig nauwlettend worden gecontroleerd.

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

Nierinsufficiëntie

Net als bij andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij gevoelige patiënten die met Vasotec behandeld worden.

Wanneer Vasotec gebruikt wordt bij hypertensieve patiënten met een nierinsufficiëntie, wordt het regelmatig controleren van de serumkalium- en creatininespiegels geadviseerd. Er is beperkte ervaring bij patiënten met zeer ernstige of eindstadium nierinsufficiëntie (creatinine $< 15 \text{ ml/min}$).

Bij patiënten met hartfalen, in het bijzonder patiënten van 75 jaar en ouder en patiënten met een verminderde nierfunctie, dient periodiek de nierfunctie beoordeeld te worden.

Klinische onderzoeken bij hartfalen omvatten geen patiënten met serumcreatinine $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Hemodialyse

Tijdens dialyse kan de bloeddruk bijzonder gevoelig zijn voor AT1-receptorblokkade als gevolg van een verminderd plasmavolume en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierarteriestenose

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zoals angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen het bloedureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of met een stenose van de arterie naar één enkele nier.

Niertransplantatie

Er is beperkt klinisch bewijs met betrekking tot het gebruik van Vasotec door patiënten die een

niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypotensie

Hypotensie kan optreden bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met Vasotec. Dit kan ook gebeuren bij hypertensieve patiënten met intravasculaire volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de behandeling en er dient gestreefd te worden naar een correctie van hypovolemie.

Anesthesie en chirurgie

Tijdens anesthesie en chirurgische ingrepen kan hypotensie optreden bij patiënten die met angiotensine II-antagonisten (AIIRA's) behandeld worden, ten gevolge van blokkade van het renine-angiotensinesysteem. Zeer zelden kan deze hypotensie zo ernstig zijn dat het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en/of vasopressoren nodig kan zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose (obstructieve hypertrofische cardiomyopathie)

Net zoals bij andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan hemodynamisch relevante aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

In het algemeen zullen patiënten met primair hyperaldosteronisme niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het gebruik van Vasotec wordt daarom afgeraden bij deze patiënten.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdige toediening van Vasotec met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leiden tot een verhoging van het serumkalium bij hypertensieve patiënten. Indien van toepassing dient het kaliumgehalte te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met candesartan, kan hyperkaliëmie optreden. Periodieke controle van het serumkalium wordt geadviseerd. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum (bijv. spironolacton) en Vasotec wordt niet aangeraden en dient alleen overwogen te worden nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de mogelijke voordelen ten opzichte van de risico's.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die behandeld werd met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblockers, waaronder amlodipine, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit kunnen vergroten.

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis is niet vastgesteld.

Algemeen

Behandeling van patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, waaronder nierarteriestenose), met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, is in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De kans op soortgelijke effecten kan niet worden uitgesloten bij AIIRA's. Een overmatige bloeddruk daling bij patiënten met een ischemische cardiopathie of een ischemische cerebrovasculaire ziekte kan, net zoals bij andere antihypertensiva, leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Het bloeddrukverlagende effect van candesartan en amlodipine kan worden versterkt door andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, hetzij voorgeschreven als een bloeddrukverlager, hetzij voor andere indicaties.

Zwangerschap

AIIRA's dienen niet gestart te worden tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de therapie met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die een zwangerschap overwegen, over te schakelen op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Wanneer zwangerschap vastgesteld wordt, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Bij post-menarche patiënten dient op regelmatige basis de mogelijkheid van een zwangerschap beoordeeld te worden. Om het risico op blootstelling tijdens de zwangerschap te voorkomen dient er geschikte informatie te worden verstrekt en/of actie te worden ondernomen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Leverinsufficiëntie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Nauwgezette controle van de bloeddruk wordt geadviseerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Er dienen periodiek leverfunctietesten uitgevoerd te worden. Bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsel, dienen leverfunctietesten uitgevoerd te worden. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen gecontroleerd te worden totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering te verlagen of atorvastatine te staken (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Vasotec dient met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Effecten op de skeletspieren

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

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling, een positief anti-HMG-CoA-reductase antilichaam en verbetering door immunosuppressieve middelen.

In enkele gevallen is gemeld dat statines reeds bestaande myasthenia gravis of oculaire myasthenie opnieuw induceren of verergeren (zie rubriek 4.8). Vasotec moet worden gestaakt in geval van verergering van de symptomen. Er is melding gedaan van recidieven wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:

- Nierinsufficiëntie;
- Hypothyreoïdie;
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen;
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat;
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik;
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse;
- Situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties, waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties dient het risico van behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en wordt klinische controle aanbevolen.

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

Creatinekinasebepaling

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

Tijdens de behandeling

- Patiënten dient te worden gevraagd om terstond 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 atorvastatine, 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, dient overwogen te worden de behandeling te staken, ook wanneer de CK-spiegels verhoogd zijn tot ≤ 5 x ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een andere statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- Behandeling met atorvastatine dient te worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN) of als rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine 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 gelijktijdige toediening van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, 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 rhabdomyolyse kan zijn verhoogd door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.5). Het moet overwogen worden om dit middel tijdelijk te onderbreken bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten de CK-spiegels 2 tot 3 keer per week worden gemeten en moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen die op myopathie zouden kunnen wijzen.

In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine 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. Daarnaast dient in het geval van krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het staken van de behandeling met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines gedurende de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt dient het advies te krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hij of zij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid krijgt.

De behandeling met statines kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur weer worden gestart.

In uitzonderlijke situaties, wanneer langdurige behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de behoefte aan gelijktijdige toediening van atorvastatine en fusidinezuur alleen op individuele basis en onder nauwlettend medisch toezicht overwogen te worden.

Interstitiële longziekte

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

Diabetes mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglycemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie 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 5,6 tot 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceriden-waarden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder candesartan] (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van candesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met betrekking tot de vastedosiscombinatie

Gegevens van een onderzoek naar de interactie tussen geneesmiddelen in stabiele toestand tonen geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van candesartan, amlodipine en atorvastatine, wanneer de drie geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteractie uitgevoerd met Vasotec en andere geneesmiddelen. Aangezien Vasotec candesartan, amlodipine en atorvastatine bevat, zijn eventuele interacties die hiervoor afzonderlijk zijn geïdentificeerd, relevant voor Vasotec.

Candesartan

Onder meer de volgende verbindingen zijn in klinische farmacokinetische onderzoeken bestudeerd: hydrochloorthiazide, warfarine, digoxine, orale anticonceptiemiddelen (bijv. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine en enalapril. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties met deze geneesmiddelen geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere geneesmiddelen (bijv. heparine) kan de kaliumspiegels verhogen. Indien van toepassing dient het kaliumgehalte te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers werden reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Een soortgelijk effect kan zich voordoen met

AIIRA's. Gebruik van candesartan met lithium wordt afgeraden. Indien de combinatie noodzakelijk is, wordt zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Wanneer AIIRA's gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zoals bijv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagende effect worden verminderd.

Net zoals bij ACE-remmers kan gelijktijdige toediening van AIIRA's en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en een toename van het serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en er dient overwogen te worden om de nierfunctie te controleren na aanvang van de gelijktijdige behandeling en vervolgens periodiek.

Gegevens uit klinisch onderzoek hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkelvoudig middel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen en resulteren in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische controle en doseringsaanpassing kunnen daarom noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inducerende stoffen:

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

Het gebruik van amlodipine samen met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid kan verhogen, wat resulteert in versterkte bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infusie)

Bij dieren werden na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen lethaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps gezien in verband met hyperkaliëmie. Vanwege het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie te vermijden.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er risico op een verhoogde tacrolimusbloedspiegel, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie is nog niet geheel begrepen. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen dienen bij toediening van amlodipine aan een patiënt die wordt behandeld met tacrolimus, de tacrolimusbloedspiegels gecontroleerd te worden en dient, indien nodig, de tacrolimusdosering aangepast te worden.

Mechanistische doelwit van rapamycine (mTOR)-remmers

mTOR-remmers, zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Amlodipine kan bij gelijktijdig gebruik met mTOR-remmers de blootstelling aan mTOR-remmers vergroten.

Ciclosporine

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie variabele dalconcentratietoenames (gemiddeld 0% - 40%) in ciclosporine werden waargenomen. Er dient overwogen te worden om bij met amlodipine behandelde niertransplantatiepatiënten de ciclosporinespiegels te controleren. Zo nodig moet de ciclosporinedosering worden verlaagd.

Atorvastatine, digoxine, warfarine

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

Atorvastatine

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3)-transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne ("breast cancer resistance protein" (BCRP)), wat de intestinale absorptie en de biliaire klaring van atorvastatine kan beperken (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

CYP3A4-remmers

Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir) en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodaron als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen. Gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosering van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

CYP3A4-inducerende stoffen:

Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampine (inductie van cytochroom P450 3A en

remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Transportremmers

Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers die betrokken zijn bij de verwijdering van atorvastatine, dat wil zeggen OATP1B1/1B3, P-gp en BCRP, wat leidt tot een verhoogde systemische blootstelling aan atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening met ciclosporine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. 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 om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Ezetimibe

Het gebruik van ezetimibe alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metaboliëten daarvan lager (ratio van de concentratie atorvastatine: 0,74). De effecten op de lipiden waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan verhoogd worden door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) geweest bij patiënten die deze combinatie kregen.

Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met atorvastatine tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Colchicine

Hoewel er geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met colchicines. Voorzichtigheid is geboden indien atorvastatine wordt voorgeschreven met colchicine.

Daptomycine

Gevalen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) met daptomycine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt passende klinische monitoring aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state digoxineconcentraties licht. Patiënten die digoxine gebruiken, dienen adequaat te worden gecontroleerd.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethindron en ethinylestradiol.

Warfarine

In een klinische studie onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer genormaliseerd werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding is gedaan van klinisch significante interacties met anticoagulantia, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met atorvastatine 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 dosis atorvastatine wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Behandeling met atorvastatine is niet in verband gebracht met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Interacties met geneesmiddelen

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	AUC-ratio ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Glecaprevir 400 mg 1 dd/Pibrentasvir 120 mg 1 dd, 7 dagen	10 mg 1 dd gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met middelen die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tipranavir 500 mg 2 dd/Ritonavir 200 mg 2 dd, 8 dagen (dag 14 tot 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine noodzakelijk is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg 1 dd gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg 2 dd/Ritonavir 100 mg 2 dd, 14 dagen	20 mg 1 dd gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine noodzakelijk is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg 2 dd, 9 dagen	80 mg 1 dd gedurende 8 dagen	4,5	

Saquinavir 400 mg 2 dd/Ritonavir (300 mg 2 dd van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg 2 dd op dag 8), dag 4-18, 30 min na toediening van	40 mg 1 dd gedurende 4 dagen	3,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine noodzakelijk is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg 2 dd/Ritonavir 100 mg 2 dd, 9 dagen	10 mg 1 dd gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg 1 dd, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 dd/Ritonavir 100 mg 2 dd, 14 dagen	10 mg 1 dd gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 dd, 14 dagen	10 mg 1 dd gedurende 4 dagen	2,3	
Elbasvir 50 mg 1 dd/Grazoprevir 200 mg 1 dd, 13 dagen	10 mg, enkele dosis	1,95	De atorvastatinedosering dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten.

Letermovir 480 mg 1 dd, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	3,29	De atorvastatinedosering dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met middelen die letermovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg 2 dd, 14 dagen	10 mg 1 dd gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbeveling.
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml 1 dd*	40 mg, enkele dosis	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden.
Diltiazem 240 mg 1 dd, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	1,51	Na instelling of doseringsaanpassingen van diltiazem wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg 4 dd, 7 dagen	10 mg, enkele dosis	1,33	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	1,18	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg 4 dd, 2 weken	10 mg 1 dd gedurende 2 weken	1,00	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g 2 dd, 24 weken	40 mg 1 dd gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling
Antacidesuspensie van magnesium- en aluminiumhydroxiden, 30 ml 4 dd, 17 dagen	10 mg 1 dd gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg 1 dd, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampine 600 mg 1 dd, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosis	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampine 600 mg 1 dd, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 dd, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,35	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg 1 dd, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,03	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg 3 dd, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	2,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De atorvastatinedosering dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met boceprevir.

& Geeft de ratio van behandelingen (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine) weer.

Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

* Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kunnen verhogen. Het drinken van één glas grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetabooliet. 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 actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3 maal.

** Ratio gebaseerd op één monster dat 8-16 uur na de dosis werd afgenomen.

1 dd = eenmaal daags; 2 dd = tweemaal daags; 3 dd = driemaal daags; 4 dd = viermaal daags.

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

Atorvastatine en doseringsregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/Dosis (mg)	AUC-ratio ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg 1 dd gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg 1 dd, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken, dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg 1 dd gedurende 22 dagen	Orale anticonceptie 1 dd, 2 maanden - norethindron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg 1 dd gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, enkele dosis	Tipranavir 500 mg 2 dd/Ritonavir 200 mg 2 dd, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, 1 dd gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg 2 dd, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg 1 dd gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg 2 dd/Ritonavir 100 mg 2 dd, 14 dagen	0,99	Geen specifieke aanbeveling.

& Geeft de ratio van behandelingen (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine) weer.

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

1 dd = eenmaal daags; 2 dd = tweemaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van Vasotec is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.3 en 4.4.).

Vruchtbare vrouwen

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

Zwangerschap

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Bij gebrek aan gecontroleerde epidemiologische risicogegevens met AIIRA's kan het zijn dat bij deze geneesmiddelenklasse vergelijkbare risico's voorkomen.

Tenzij het voortzetten van de therapie met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die

een zwangerschap overwegen, over te schakelen op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Wanneer zwangerschap vastgesteld wordt, dient de behandeling met AIIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan AIIIRA's tijdens het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. In dieronderzoeken werd reproductietoxiciteit waargenomen bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van atorvastatine 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. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale mevalonaatspiegels verlagen, een precursor van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen is Vasotec gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met Vasotec dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3). Als blootstelling aan Vasotec vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder Vasotec heeft gebruikt, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over het gebruik van candesartan tijdens de borstvoeding wordt candesartan niet aanbevolen en verdienen andere behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de borstvoeding de voorkeur, in het bijzonder bij een pasgeborene of een te vroeg geboren baby.

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De verhouding van de maternale dosis die door de zuigeling wordt ontvangen, is geschat met een interkwartielafstand van 3-7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft.

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

Vasotec is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vasotec moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers, zijn reversibele biochemische veranderingen in de koppen van spermatozoa gemeld. De klinische gegevens zijn ontoereikend om een uitspraak te kunnen doen over de potentiële effecten van amlodipine op de vruchtbaarheid. Bij één onderzoek bij ratten werden schadelijke effecten van amlodipine op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten waargenomen (zie rubriek 5.3).

Bij dieronderzoeken had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

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

Vasotec kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening mee worden gehouden dat tijdens de behandeling af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden. Als patiënten die Vasotec gebruiken, last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met afzonderlijk gegeven candesartan, amlodipine en atorvastatine zijn onder meer: oedeem, luchtweginfecties, nasofaryngitis, allergische reacties, hyperglycemie, hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, somnolentie, visusstoornissen (waaronder diplopie), hartkloppingen, overmatig blozen, dyspneu, faryngolaryngeale pijn, epistaxis, buikpijn, veranderingen in de stoelgang, misselijkheid, diarree, dyspepsie, constipatie, flatulentie, enkel- en gewrichtszwelling, spierkrampen, spiertrekkingen, myalgie, artralgie, pijn in de ledematen, rugpijn, vermoeidheid, asthenie, abnormale leverfunctietest, verhoogde bloedcreatin kinase.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens de behandeling met afzonderlijk gegeven candesartan, amlodipine of atorvastatine, met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Vaak	Luchtweginfecties ^a , nasofaryngitis ^c
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zelden	Trombocytopenie ^{b*,c}
Zeer zelden	Leukopenie ^{a,b} , neutropenie ^a , agranulocytose ^a
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak	Allergische reacties ^{b*,c}
Zeer zelden	Anafylaxie ^c
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Vaak	Hyperglycemie ^{b*,c}
Soms	Anorexia ^c , hypoglycemie ^c
Zeer zelden	Hyperkaliëmie ^a , hyponatriëmie ^a
<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms	Depressie ^b , stemmingsveranderingen (waaronder angstgevoelens) ^b , insomnia ^{b,c} , nachtmerries ^c
Zelden	Verwardheid ^b
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Hoofdpijn ^{a,b,c} , duizeligheid ^{a,b,c*} , vertigo ^a , somnolentie ^b
Soms	Tremor ^b , syncope ^b , paresthesie ^{b,c} , hypo-esthesie ^{b,c} , dysgeusie ^{b,c} , amnesie ^c
Zelden	Perifere neuropathie ^{c*}
Zeer zelden	Hypertonie ^b

Niet bekend	Extrapiramidale aandoening ^b , myasthenia gravis ^c
Oogaandoeningen	
Vaak	Visusstoornis (waaronder diplopie) ^{b,c*}
Soms	Wazig zicht ^c
Niet bekend	Oculaire myasthenie ^c
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus ^{b,c}
Zeer zelden	Gehoerverlies ^c
Hartaandoeningen	
Vaak	Hartkloppingen ^b
Soms	Aritmie ^b (waaronder bradycardie ^b , ventriculaire tachycardie ^b en atriumfibrilleren ^b)
Zeer zelden	Myocardinfarct ^b
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Overmatig blozen ^b
Soms	Hypotensie ^b
Zelden	Vasculitis ^c
Zeer zelden	Vasculitis ^b
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu ^b , faryngolaryngeale pijn ^c , epistaxis ^c
Soms	Hoest ^{a*,b} , rhinitis ^b
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn ^{b,c*} , veranderingen in de stoelgang ^b , misselijkheid ^{a*,b,c} , diarree ^{a*,b,c} , dyspepsie ^{b,c} , constipatie ^{b,c} , flatulentie ^c
Soms	Braken ^{b,c} , droge mond ^b , pancreatitis ^{b*,c} , oprisping ^c
Zeer zelden	Gingiva hyperplasie ^b , gastritis ^b , Intestinaal angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Hepatitis ^{a*,b*,c}
Zelden	Cholestase ^c
Zeer zelden	Verhoogde lever-/hepatische enzymen ^{a,b} , geelzucht ^b , leverfalen ^c
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Hyperhidrose ^b , purpura ^b , huidverkleuring ^b , exantheem ^b , pruritus ^{a*,b,c} , alopecie ^{b,c} , urticaria ^{a*,b,c} , huiduitslag ^{a*,b,c}
Zelden	Angioneurotisch oedeem ^{a*,b*,c} , bulleuze dermatitis waaronder erythema multiforme ^{b*,c} , Stevens-Johnsonsyndroom ^{b*,c} , toxische epidermale necrolyse ^{b*,c} , lichenoïde geneesmiddelreactie ^c
Zeer zelden	Fotosensiviteit ^b , Quincke-oedeem ^b , exfoliatieve dermatitis ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Enkel- en gewrichtszwelling ^{b,c} , spierkrampen ^b , spiertrekkingen ^c , myalgie ^{a*,b*,c} , artralgie ^{a*,b*,c} , pijn in de ledematen ^c , rugpijn ^{a*,b*,c}
Soms	Nekpijn ^c , spierversmoedigheid ^c

Zelden	Myopathie ^c , myositis ^c , rhabdomyolyse ^c , tendonopathie ^c , soms gecompliceerd door ruptuur ^c , spierruptuur ^c
Zeer zelden	Lupus-achtig syndroom ^c
Niet bekend	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4) ^c
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Mictiestoornis ^b , nycturie ^b , toegenomen urinelozingsfrequentie ^b
Zeer zelden	Nierinsufficiëntie waaronder nierfalen bij gevoelige patiënten (zie rubriek 4.4) ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie ^b , gynaecomastie ^{b,c*}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Oedeem ^b
Vaak	Vermoeidheid ^{b,c*} , asthenie ^{b,c*}
Soms	Pijn ^b , pijn op de borst ^{b,c} , malaise ^{b,c} , pyrexie ^c , perifeer oedeem ^c
Onderzoeken	
Vaak	Abnormale uitslagen van leverfunctietest ^c , verhoogde creatinekinasewaarden in het bloed ^c
Soms	Gewichtstoename ^{b,c} , gewichtsafname ^b , urine positief voor witte bloedcellen ^c

a – Bijwerking waargenomen bij monotherapie met candesartan

b – Bijwerking waargenomen bij monotherapie met amlodipine

c – Bijwerking waargenomen bij monotherapie met atorvastatine

** – Bijwerkingen zijn minder vaak waargenomen bij monotherapie*

Laboratoriumbevindingen

Candesartan

In het algemeen waren er geen klinisch belangrijke invloeden van candesartan op standaardlaboratoriumparameters. Zoals bij andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn er kleine verlagingen van de hemoglobinespiegel gezien. Routinecontroles van laboratoriumwaarden zijn meestal niet nodig bij patiënten die candesartan gebruiken. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is periodieke controle van de serumkalium- en creatininespiegels echter aanbevolen.

Atorvastatine

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

Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 2,5% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies.

Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:

- Seksuele disfunctie;
- Depressie;
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, voornamelijk bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4);
- Diabetes mellitus: de frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (bloedglucose nuchter $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zal de belangrijkste manifestatie van een overdosis candesartan waarschijnlijk symptomatische hypotensie en duizeligheid zijn. In individuele gevallen van overdosering (tot 672 mg candesartancilexetil) herstelden de volwassen patiënten zonder problemen.

De beschikbare gegevens wijzen erop dat substantiële overdosering van amlodipine kan leiden tot overmatige perifere vasodilatatie en mogelijk tot reflextachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot aan en inclusief shock met fatale afloop. Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine, dat zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (waaronder vochtverbelasting) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende oorzaken zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met candesartan en/of amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning geboden, waaronder frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het omhoog leggen van de ledematen en controle van het circulerend vochtvolume en de urineproductie. Als dit niet voldoende is, dient het plasmavolume te worden verhoogd door infusie van bijvoorbeeld een isotone zoutoplossing. Wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn, kunnen sympathicomimetica worden toegediend. Om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen kan een vasoconstrictor worden gebruikt, mits deze niet is gecontra-indiceerd.

Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan zinvol zijn om de effecten van calciumkanaalblokkade door amlodipine terug te draaien. In sommige gevallen van overdosering met amlodipine kan maagspoeling zinvol zijn. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verminderen. Niet-cardiogeen longoedeem als gevolg van een overdosis amlodipine vereist beademingsondersteuning. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (waaronder vochtverbelasting) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende oorzaken zijn. Bij overdosering met atorvastatine dienen er leverfunctietests te worden uitgevoerd en dienen de CK-serumspiegels te worden gecontroleerd.

Aangezien candesartan niet wordt verwijderd door hemodialyse en amlodipine en atorvastatine een sterke eiwitbinding hebben, zal hemodialyse waarschijnlijk weinig effect hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende middelen in combinatie met andere geneesmiddelen. ATC-code: C10BX19 atorvastatine, amlodipine en candesartan

Werkingsmechanisme

Candesartan

Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteron systeem. Het speelt een rol in de pathofysiologie van hypertensie, hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen en heeft tevens invloed op de pathogenese van eindorgaanhypertrofie en -schade. De belangrijkste fysiologische effecten van angiotensine II, zoals vasoconstrictie, aldosteronstimulatie, regulatie van de zout- en waterhomeostase en stimulatie van celgroei, worden gemedieerd via de type 1 (AT1)-receptor.

Amlodipine

Amlodipine is een calciumion-influxremmer uit de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen naar de gladde spieren van het hart en de bloedvaten.

Atorvastatine

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

Farmacodynamische effecten

Candesartan

Candesartancilexetil is een prodrug die geschikt is voor orale toediening. Het wordt door esterhydrolyse tijdens absorptie vanuit het maag-darmkanaal snel omgezet tot de werkzame stof, candesartan. Candesartan is een AIIIRA, selectief voor AT1-receptoren, met een sterke binding aan en langzame dissociatie van de receptor. Het heeft geen agonistische activiteit.

Candesartan remt het ACE, dat angiotensine I omzet in angiotensine II en bradykinine afbreekt, niet. Er is geen effect op het ACE en geen potentiëring van bradykinine of van P-substantie. In gecontroleerde klinische onderzoeken waarin candesartan werd vergeleken met ACE-remmers, was de incidentie van hoest lager bij patiënten die candesartancilexetil kregen toegediend.

Candesartan bindt zich niet aan en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Het antagonisme van de angiotensine II (AT1)-receptoren leidt tot een dosisafhankelijke toename van de renine-, angiotensine I- en angiotensine II-plasmaspiegels en een afname van de aldosteronplasmaconcentratie.

Amlodipine

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is het gevolg van een direct relaxerend effect op de vasculaire gladde spieren. Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina verlicht, is niet volledig bekend, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting door de volgende twee werkingen:

- 1) Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand ("afterload") waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert deze verlaging van de belasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
- 2) Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook de dilatatie van de belangrijkste kransslagaders en coronaire arteriolen, zowel in normale als ischemische gebieden. Deze verwijding verhoogt de zuurstoflevering aan het myocard bij patiënten met spasmen van de kransslagaders (Prinzmetal-angina of variant angina).

Atorvastatine

Atorvastatine verlaagt de serumconcentraties van plasmacholesterol en lipoproteïnen, doordat het HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak neemt toe en is zo verantwoordelijk 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 de LDL-receptoractiviteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Candesartan

Bij hypertensie veroorzaakt candesartan een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. De bloeddruk wordt verlaagd doordat candesartan de systemische perifere vaatweerstand vermindert zonder een reflectoire toename van de hartfrequentie. Er zijn geen aanwijzingen dat candesartan een ernstige of overmatige ‘first dose’ hypotensie geeft of bij het stoppen van de behandeling een rebound-effect veroorzaakt.

Na eenmalige toediening van candesartancilexetil is gewoonlijk binnen 2 uur het bloeddrukverlagende effect meetbaar. Bij voortgezette behandeling wordt in het algemeen bij alle doses binnen 4 weken verreweg het grootste gedeelte van het bloeddrukverlagend effect bereikt en gehandhaafd bij langetermijnbehandeling. Volgens een meta-analyse was het gemiddelde additionele effect van een dosisverhoging van 16 mg naar 32 mg eenmaal daags gering. Wanneer de interindividuele variatie in overweging wordt genomen, dan is bij sommige patiënten een meer dan gemiddeld effect te verwachten. Candesartancilexetil eenmaal daags geeft een effectieve en gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur met kleine piek-dalverschillen gedurende het toedieningsinterval. Het bloeddrukverlagende effect en de verdraagbaarheid van candesartan en losartan werden vergeleken in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met een totaal van 1.268 patiënten met milde tot matige hypertensie. De bloeddrukverlaging op moment van dal (systolisch/diastolisch) was 13,1/10,5 mmHg met candesartancilexetil 32 mg eenmaal daags en 10,0/8,7 mmHg met losartankalium 100 mg eenmaal daags (verschil in bloeddrukverlaging 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en candesartancilexetil geeft een additioneel bloeddrukverlagend effect. Een verhoogd bloeddrukverlagend effect wordt ook gezien bij gelijktijdige toediening van candesartancilexetil met amlodipine of felodipine.

Genesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem blokkeren, hebben een minder sterk antihypertensief effect bij negroïde patiënten (patiënten die gewoonlijk een laag reninegehalte hebben) dan bij niet-negroïde patiënten. Dit is ook het geval met candesartan. In een open-label klinisch ervaringsonderzoek bij 5.156 patiënten met diastolische hypertensie was de bloeddrukdaling gedurende candesartanbehandeling significant minder bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten (14,4/10,3 mmHg versus 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan verhoogt de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid wordt of gehandhaafd of neemt toe, terwijl de renale vasculaire weerstand en de filtratiefraction afnemen. In een 3-maandurende klinische studie bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie, verlaagde anti-hypertensieve behandeling met candesartancilexetil de albumine-excretie in de urine (albumine/creatinineratio, gemiddeld 30%, 95% BI 15-42%). Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over het effect van candesartan op de progressie naar diabetische nefropathie.

De effecten van candesartancilexetil 8-16 mg (gemiddelde dosis 12 mg), eenmaal daags, op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn geëvalueerd in een gerandomiseerd klinisch onderzoek gedurende gemiddeld 3,7 jaar bij 4.937 oudere patiënten (70-89 jaar; waarvan 21% 80 jaar of ouder), met milde tot matige hypertensie (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patiënten kregen candesartancilexetil of placebo toegediend met, indien nodig, andere antihypertensieve medicatie. De bloeddruk werd gereduceerd van 166/90 tot 145/80 mmHg in de candesartan-groep en van 167/90 tot 149/82 mmHg in de controlegroep. Statistisch was er geen significant verschil in het primaire eindpunt, ernstige cardiovasculaire voorvallen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct). Er waren 26,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de candesartan-groep tegenover 30,0 voorvallen per 1000 patiëntjaren in de controlegroep (relatief risico 0,89, 95% BI 0,75 tot 1,06, $p = 0,19$).

In twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde trials (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-receptorblokker onderzocht.

ONTARGET was een onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van

eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek dat was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, hart- en vaatziekte of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden ook vaker in de aliskirengroep gerapporteerd dan in de placebogroep.

Amlodipine

Bij patiënten met hypertensie zorgt een eenmaal daagse dosering voor een klinisch significante verlaging van de bloeddruk in zowel liggende als staande houding gedurende een periode van 24 uur. Vanwege de langzaam intredende werking is acute hypotensie niet kenmerkend voor toediening van amlodipine.

Amlodipine is niet in verband gebracht met ongewenste effecten op het metabolisme of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik door patiënten met astma, diabetes en jicht.

Atorvastatine

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

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

Combinatietherapie met candesartan, amlodipine en atorvastatine

De werkzaamheid van het gelijktijdig gebruik van candesartan en amlodipine is aangetoond in verschillende onderzoeken, waaruit bleek dat de bloeddruk significant sterker daalde bij combinatietherapie in vergelijking met monotherapie met candesartan of amlodipine.

Onderzoeken met de combinatie van amlodipine en atorvastatine toonden aan dat bij patiënten met hypertensie en dyslipidemie een eenmaal daagse dosering amlodipine en atorvastatine (toegediend als de vastedosiscombinatie in één tablet of als twee afzonderlijke tabletten) de SBP- en LDL-C-spiegels effectief verlaagde en meer patiënten in staat stelde de bloeddruk- en LDL-C-doelstellingen te bereiken dan placebotherapie.

De MEDINA en ASCOT-LLA trials hebben het principe bewezen van het combineren van klassen RAAS-blokkers (ACE of ARB), CCB en een statine voor dubbel risicomangement bij patiënten met hypertensie en dyslipidemie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vasotec in alle subgroepen van pediatrische patiënten, op grond van het feit dat het specifieke geneesmiddel geen aanzienlijk therapeutisch voordeel biedt ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrische patiënten (zie rubriek

4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Combinatietherapie met candesartan, amlodipine en atorvastatine

Gegevens van een onderzoek naar de interactie tussen geneesmiddelen in stabiele toestand met 8 mg candesartan, 5 mg amlodipine en 40 mg atorvastatine bij 18 gezonde proefpersonen tonen geen klinisch relevante verandering in de farmacokinetiek van de drie geneesmiddelen bij gelijktijdige toediening.

De gemiddelde piekplasmaspiegels (C_{max}) en de AUC van candesartan waren respectievelijk 18% en 15% lager.

De farmacokinetiek van amlodipine veranderde niet significant wanneer de drie geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Er werd geen effect op de AUC van atorvastatine aangetoond, maar de piekplasmaspiegels van atorvastatine daalden met 18% in aanwezigheid van candesartan en amlodipine.

Candesartan

Absorptie

Na orale toediening wordt candesartancilexetil omgezet in de werkzame stof candesartan. De absolute biologische beschikbaarheid van candesartan is ongeveer 40% na een orale oplossing van candesartancilexetil. De relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering is in vergelijking met dezelfde orale oplossing ongeveer 34% met een zeer kleine variabiliteit.

Derhalve is de geschatte absolute biologische beschikbaarheid van de tablet 14%. De gemiddelde piekserumconcentratie (C_{max}) wordt 3-4 uur na inname van de tablet bereikt. De serumconcentraties van candesartan nemen lineair toe met toenemende doses binnen het therapeutische doseringsbereik. Er zijn geen geslachtsafhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van candesartan waargenomen. De oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdcurve (AUC) van candesartan wordt niet significant beïnvloed door voedselinname. De biologische beschikbaarheid van candesartan wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Candesartan is in hoge mate (meer dan 99%) gebonden aan plasma-eiwitten. Het schijnbare distributievolume van candesartan is 0,1 l/kg.

Biotransformatie

Candesartan wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm in urine en gal uitgescheiden. Slechts een klein gedeelte wordt geëlimineerd via metabolisme door de lever (CYP2C9). De beschikbare interactiestudies tonen geen effect op CYP2C9, noch op CYP3A4. Op basis van in-vitro-gegevens wordt geen in-vivo-interactie verwacht met geneesmiddelen waarvan het metabolisme afhankelijk is van de iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 van het cytochroom P450.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van candesartan is ongeveer 9 uur. Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening.

De totale plasmaklaring van candesartan is ongeveer 0,37 ml/min/kg. De renale klaring is ongeveer 0,19 ml/min/kg. Renale eliminatie van candesartan vindt door zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie plaats. Na orale toediening van ¹⁴C-gelabeld candesartancilexetil wordt ongeveer 26% van de dosis in de urine uitgescheiden als candesartan en 7% als een inactieve metaboliet, terwijl ongeveer 56% van de dosis wordt aangetroffen in de feces als candesartan en 10% als inactieve metaboliet.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Ouderen

Bij ouderen (ouder dan 65 jaar) zijn de C_{max} en AUC van candesartan respectievelijk ongeveer 50% en 80% hoger dan bij jonge patiënten. De bloeddrukrespons en de incidentie van bijwerkingen zijn echter vergelijkbaar na een bepaalde dosis candesartan bij jonge en oudere patiënten (zie rubriek

4.2).

Nierinsufficiëntie

In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie waren bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie de C_{\max} en AUC van candesartan na herhaald toedienen respectievelijk ongeveer 50% en 70% hoger, maar $t_{1/2}$ was niet gewijzigd. De overeenkomstige veranderingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren respectievelijk ongeveer 50% en 110%. De terminale $t_{1/2}$ van candesartan was bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ongeveer verdubbeld. De AUC van candesartan bij hemodialysepatiënten was vergelijkbaar met die bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

In twee onderzoeken bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie was de gemiddelde AUC van candesartan met ongeveer 20% verhoogd in het ene onderzoek en 80% in het andere onderzoek. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaarden (C_{\max}) tussen 6-12 uur na dosering. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat op 64 tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit in-vitro-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Eliminatie

10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten wordt via de urine uitgescheiden.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verlaagde klaring van amlodipine, wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC van ongeveer 40-60%.

Ouderen

De tijd om de maximale plasmaspiegels van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar. De amlodipineklaring is vaak iets afgenomen, waardoor bij oudere patiënten sprake is van een toegenomen oppervlakte onder de kromme (AUC) en eliminatiehalfwaardetijd. De toename van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals was te verwachten voor deze leeftijdscategorie in dit onderzoek.

Atorvastatine

Absorptie

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

passmetabolisme in de lever.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is ongeveer 381 l. Atorvastatine is $\geq 98\%$ gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyeerde 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 paragehydroxyeerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine.

Ongeveer 70% van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie

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

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3)-transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters "multi-drug resistance"-eiwit 1 (MDR1) en borstkankerresistentie-eiwit ("breast cancer resistance protein" (BCRP)), wat de intestinale absorptie en biliare klaring van atorvastatine kan beperken.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Ouderen

Plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij gezonde oudere personen hoger dan bij jongvolwassenen, terwijl de lipideneffecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

Geslacht

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

SLOC1B1 polymorfisme

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

belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Candesartan

Bij klinisch relevante doseringen was er geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit. In preklinische veiligheidsonderzoeken had candesartan in hoge doseringen bij muizen, ratten, honden en apen effecten op de nieren en rodebloedcelparameters. Candesartan veroorzaakte een afname van rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Niereffecten (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubulae; toegenomen plasma-ureum en -creatinine) werden door candesartan geïnduceerd; mogelijk zijn deze effecten secundair aan het hypotensieve effect, wat leidt tot veranderingen in de renale perfusie. Candesartan induceerde bovendien hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Er wordt aangenomen dat deze veranderingen het gevolg zijn van de farmacologische werking van candesartan. Bij therapeutische doses candesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

In preklinische onderzoeken bij normotensieve neonatale en juveniele ratten veroorzaakte candesartan een afname in lichaamsgewicht en gewicht van het hart. Zoals bij volwassen dieren worden deze effecten beschouwd als een gevolg van de farmacologische werking van candesartan. Bij de laagste dosis van 10 mg/kg was de blootstelling aan candesartan tussen 12 en 78 maal de niveaus die werden gevonden bij kinderen in de leeftijd van 1 tot <6 jaar die candesartancilexetil in een dosis van 0,2 mg/kg kregen, en 7 tot 54 maal de niveaus die werden gevonden bij kinderen in de leeftijd van 6 tot <17 jaar die candesartancilexetil in een dosis van 16 mg kregen. Aangezien er in deze onderzoeken geen 'no observed effect level' werd vastgesteld, is de veiligheidsmarge voor het effect op het gewicht van het hart en de klinische relevantie van de bevinding onbekend.

Reproductietoxicologie

Tijdens de late zwangerschap is foetale toxiciteit waargenomen (zie rubriek 4.6). Het renine-angiotensine-aldosteronsysteem speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling van de nieren in de baarmoeder. Er is aangetoond dat een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem leidt tot een abnormale ontwikkeling van de nieren bij zeer jonge muizen. Het toedienen van geneesmiddelen die rechtstreeks inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan de normale ontwikkeling van de nieren beïnvloeden. Daarom mag candesartan niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Carcinogenese, mutagenese

Gegevens van in-vitro- en in-vivo-mutageniteitstesten wijzen erop dat candesartan onder omstandigheden van klinisch gebruik geen mutagene of clastogene activiteiten zal uitoefenen. Er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op basis van mg/kg, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden, evenals een afname van de spermadichtheid en van het aantal

rijpe spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse dosiswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau genesmiddelgerelateerde effecten.

*Gebaseerd op een patiëntengewicht van 50 kg

Atorvastatine

Carcinogenese, mutagenese

Atorvastatine was negatief voor mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotests en 1 in-vivotest. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6-11 maal de AUC 0-24u die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Reproductietoxicologie

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies 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 gereduceerd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat (E 170)
Calciumcarmellose (E 466)
Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumcroscarmellose (E 468)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearaat (E 470b)
Mannitol (E 421)
Macrogol 8000 (E1521)
Polysorbaat 80 (E 433)
Gepregelatineerd zetmeel (E 1422)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

16 mg/5 mg/40 mg: 3 jaar
16 mg/10 mg/40 mg: 3 jaar

16 mg/5 mg/20 mg: 3 jaar
16 mg/10 mg/20 mg: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verkrijgbaar in verpakkingen van 10, 30, 60, 90 of 100 tabletten, verpakt in blisterverpakkingen bestaande uit OPA/aluminium/pvc-folie bedekt met aluminiumfolie in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.
Rua José da Costa Pedreira, N° 11 B, Torre Sul
1750-130 Lissabon
Portugal

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130580
RVG 130581
RVG 130582
RVG 130583

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 31 maart 2025