SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg harde capsules
Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg harde capsules
Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg harde capsules
Elke capsule bevat 100 mg acetylsalicylzuur, 20 mg atorvastatine (als 21,69 mg atorvastatinecalciumtrihydraat) en 10 mg ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg harde capsules
Elke capsule bevat 100 mg acetylsalicylzuur, 20 mg atorvastatine (als 21,69 mg atorvastatinecalciumtrihydraat) en 5 mg ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg harde capsules
Elke capsule bevat 100 mg acetylsalicylzuur, 20 mg atorvastatine (als 21,69 mg atorvastatinecalciumtrihydraat) en 2,5 mg ramipril.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat 73,61 mg lactosemonohydraat en 0,48 mg sojalecithine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg harde capsules
Gelatinecapsules van maat 0 met een hard omhulsel (ongeveer 21,7 mm in lengte) bestaande uit een ondoorzichtige, lichtroze romp en dop met het opschrift “AAR 100/20/10” met daarin twee witte of bijna witte filmomhulde tabletten van 50 mg acetylsalicylzuur met “AS” gegraveerd, twee groenbruine filmomhulde tabletten van 10 mg atorvastatine met “AT” gegraveerd en één lichtgele filmomhulde tablet van 10 mg ramipril met “R1” gegraveerd.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg harde capsules
Gelatinecapsules van maat 0 met een hard omhulsel (ongeveer 21,7 mm in lengte) met een ondoorzichtige, lichtroze dop en een ondoorzichtige lichtgrijze romp met het opschrift “AAR 100/20/5” met daarin twee witte of bijna witte filmomhulde tabletten van 50 mg acetylsalicylzuur met “AS” gegraveerd, twee groenbruine filmomhulde tabletten van 10 mg atorvastatine met “AT” gegraveerd en één lichtgele filmomhulde tablet van 5 mg ramipril met “R5” gegraveerd.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg harde capsules
Gelatinecapsules van maat 0 met een hard omhulsel (ongeveer 21,7 mm in lengte) met een ondoorzichtige, lichtgrijze romp en dop met het opschrift “AAR 100/20/2,5” met daarin twee witte of bijna witte filmomhulde tabletten van 50 mg acetylsalicylzuur met “AS” gegraveerd, twee groenbruine filmomhulde tabletten van 10 mg atorvastatine met “AT” gegraveerd en één lichtgele filmomhulde tablet van 2,5 mg ramipril met “R2” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trinomia is geïndiceerd voor de secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen als substitutietherapie bij volwassen patiënten wiens toestand voldoende onder controle is met toediening van de afzonderlijke bestanddelen op hetzelfde tijdstip aan dezelfde therapeutische doses.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Patiënten wiens toestand onder controle is met dezelfde therapeutische doses acetylsalicylzuur, atorvastatine en ramipril kunnen onmiddellijk worden overgeschakeld op Trinomia capsules.

Het opstarten van de behandeling moet onder medisch toezicht plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

Voor cardiovasculaire preventie is de beoogde onderhoudsdosis Ramipril 10 mg eenmaal daags.

Pediatrische patiënten

Trinomia is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Speciale populaties

- Patiënten met een verminderde nierfunctie: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dagdosis gebaseerd zijn op de creatinineklaring (zie rubriek 5.2):
  - als de creatinineklaring ≥60 ml/min is, bedraagt de maximale dagelijkse dosis ramipril 10 mg;
  - als de creatinineklaring tussen 30-60 ml/min ligt, bedraagt de maximale dagelijkse dosis ramipril 5 mg;

  Bij patiënten die hemodialyse ondergaan en/of een ernstig verminderde nierfunctie hebben (creatinineklaring <30 ml/min) is Trinomia gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

- Patiënten met een verminderde leverfunctie: Trinomia moet met voorzichtigheid worden toegediend in geval van een verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vóór aanvang van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd. Bij patiënten die tekenen of symptomen ontwikkelen die op leverschade wijzen, moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd. Patiënten die verhoogde transaminasen ontwikkelen, moeten gecontroleerd worden totdat de afwijking(en) verdwenen zijn. Bij een aanhoudende transaminaseverhoging van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) is het aanbevolen om de toediening van Trinomia stop te zetten (zie rubriek 4.8).

- Bij deze patiënten is de maximale dagelijkse dosis ramipril 2,5 mg en mag de behandeling uitsluitend worden gestart onder nauwgezet medisch toezicht.

  Trinomia is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstig of actief verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

- Ouderen
  Bij bejaarde en zwakke patiënten moet de behandeling met voorzichtigheid worden opgestart omdat de kans op bijwerkingen groter is.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Trinomia harde capsule zijn bestemd voor oraal gebruik.
Trinomia moet oraal worden ingenomen als één capsule per dag, bij voorkeur na een maaltijd.
Trinomia moet met vloeistof worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden gekauwd of verpulverd voordat ze worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden geopend. De wijze waarop de capsules zijn afgesloten waarborgt de farmacologische eigenschappen van de werkzame stoffen.

Vermijd het drinken van pompelmoessap tijdens het gebruik van Trinomia.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere salicylaten, voor niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), voor andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme) -remmers of voor tartrazine.
- Overgevoeligheid voor soja of pinda.
- Bij een voorgeschiedenis van astma-aanvallen of andere allergische reacties op salicylzuur of andere niet-steroïde analgetica / anti-inflammatoire middelen.
- Actieve of voorgeschiedenis van terugkerende maagzweer en/of maag-/darmbloeding of andere soorten bloeding, zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Hemofilie en andere bloedingsstoornissen.
- Ernstige nier- en leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).
- Ernstige hartinsufficiëntie.
- Gelijktijdige behandeling met methotrexaat aan een dosis van 15 mg of meer per week (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Trinomia met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Patiënten met neuspoliepen gerelateerd aan astma veroorzaakt of verergerd door acetylsalicylzuur.
- Actieve leverziekte of onverklaarbare, aanhoudende verhogingen in serumtransaminasen van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (zie rubriek 4.4).
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen gepaste anticonceptiemaatregelen nemen (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige behandeling met tipranavir of ritonavir, vanwege het risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met ciclosporine, vanwege het risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (erfelijk, idiopathisch of veroorzaakt door eerder angio-oedeem bij ACE-remmers of Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Ramipril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Bij kinderen jonger dan 16 jaar met koorts, griep of waterpokken bestaat een risico op Reye-syndroom.
- Patiënten behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Trinomia mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trinomia dient enkel als substitutietherapie te worden gebruikt bij patiënten wiens toestand voldoende onder controle is met toediening van de afzonderlijke bestanddelen op hetzelfde tijdstip aan dezelfde therapeutische doses.

Waarschuwingen voor speciale populaties:

Bijzonder nauwlettend medisch toezicht is vereist bij:
- overgevoeligheid voor andere analgetica/anti-inflammatoire middelen/antipyretica/ antireumatica of andere allergenen (zie rubriek 4.3).
- andere bekende allergieën (zoals huidreacties, pruritus, urticaria), astma bronchiale, hooikoorts, gezwollen neusslijmvliezen (adenoïdhyperplasie) en andere chronische luchtwegaandoeningen (zie rubriek 4.3).
- patiënten met een voorgeschiedenis van maag- of darmzweren of een maag-darmbloeding (zie rubriek 4.3).
- patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie (zie rubriek 4.2).
- patiënten met een bijzonder risico op hypotensie: Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem, patiënten met voorbijgaande of aanhoudende hartinsufficiëntie na een myocardinfarct (MI), patiënten met een risico op cardiale of cerebrale ischemie en bij acute hypotensie is medisch toezicht, waaronder controle van de bloeddruk, noodzakelijk om het risico op een acute, uitgesproken bloeddrukval en verslechtering van de nierfunctie door de ACE-remming te beperken (rubriek 4.3).
- verslechtering van de cardiovasculaire circulatie (renale vasculaire ziekte, congestief hartfalen, volumedepletie, zware operatie, sepsis of ernstige bloedingen).
- patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- patiënten met een risico op een verhoogde urinezuurspiegel.
- patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.
- gediagnosticeerde zwangerschap; de behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).
- ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.
  Zoals met andere ACE-remmers, kan ramipril minder effectief zijn om de bloeddruk te verlagen bij negroïde patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van hypertensie met een laag reninegehalte bij de negroïde hypertensieve populatie.

Controle tijdens de behandeling is vereist bij:

- gelijktijdige behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), aggregatieremmers, anticoagulantia.
- gelijktijdige behandeling met ibuprofen.
- patiënten die tekenen of symptomen ontwikkelen die op leverschade wijzen.
- *Chirurgie:* De behandeling met Trinomia moet tijdelijk worden stopgezet enkele dagen vóór een grote electieve operatie en wanneer een grote medische of heelkundige ingreep zich opdringt. Bij kleinere ingrepen, zoals een tandextractie, kan Trinomia ervoor zorgen dat de bloedingstijd langer duurt.
- patiënten met een verminderde nierfunctie. Bijzonder nauwkeurige controle is vereist (zie rubriek 4.2). Er bestaat een risico op een verminderde nierfunctie, vooral bij patiënten met congestief hartfalen of na een niertransplantatie.
- *Serumkalium* ***:*** ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in

het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5). Andere situaties die het risico op het ontwikkelen van hyperkaliémie kunnen verhogen : > 70 jaar, ongecontroleerde diabetes mellitus, dehydratatie, acute hartdecompensatie of metabole acidose.

Waarschuwing voor specifieke bijwerkingen:

- *Effecten op de lever:*
Vóór instelling van de behandeling met atorvastatine en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Ook bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsel dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen goed te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van Trinomia te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

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

- *Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels – (SPARCL):*
In een post-hoc-analyse van subtypes van een beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór opname in het onderzoek al een hersenbloeding of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hersenbloeding of lacunair infarct hebben gehad is de balans tussen risico en profijt van 80 mg atorvastatine onduidelijk. Het potentiële risico op een hersenbloeding dient zorgvuldig te worden afgewogen alvorens met de behandeling te beginnen.

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

- *Zenuwstelselaandoeningen en oogaandoeningen :*
Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire mysthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Trinomia moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld 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 rabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:
- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiaire 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 rabdomyolyse

- 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 CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (>5 maal ULN), mag de behandeling niet worden opgestart.

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.

Tijdens de behandeling:
- moet aan patiënten worden gevraagd om spierpijn, -krampen of –zwakte onmiddellijk te melden, vooral als dit gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt met atorvastatine wordt behandeld, moeten de CK-spiegels worden bepaald. Als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (>5 maal ULN), moet de behandeling 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 x ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels normaliseren, kan overwogen worden om de toediening van atorvastatine te hervatten of een ander statine op te starten met zorgvuldige controle.
- Trinomia moet worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (>10 x ULN) of als rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen
Het risico op rabdomyolyse 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 en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycine, niacine of ezetimib. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met 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).

Trinomia mag niet worden gebruikt in combinatie met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen zeven dagen na het stopzetten van een behandeling met fusidinezuur. Patiënten voor wie systemisch gebruik van fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dienen het gebruik van statinen te staken voor de duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn gevallen beschreven van

rhabdomyolyse (sommige met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statinen kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënten die verschijnselen krijgen van zwakte, pijn of gevoeligheid van de spieren, dienen direct medisch advies te vragen.
De toediening van statinen kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur hervat worden.
In uitzonderlijke gevallen waarbij langdurige systemische behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij ernstige infecties, kan gelijktijdig gebruik van Trinomia en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder zorgvuldig medisch toezicht overwogen 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, nietproductieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de statinetherapie worden stopgezet.

- *Diabetes Mellitus*
Er zijn aanwijzingen dat statines als geneesmiddelenklasse de bloedglucosespiegel kunnen verhogen en bij sommige patiënten, met een hoog risico op het krijgen van diabetes, kunnen resulteren in een mate van hyperglykemie waarbij formele diabeteszorg is aangewezen. Dit risico wordt echter gecompenseerd door het verlaagde vasculaire risico bij het gebruik van statines, en dient daarom geen reden te zijn om het gebruik van statines te staken.
Patiënten die een risico lopen op diabetes (nuchtere glucosewaarden 5,6 tot 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch opgevolgd worden volgens de nationale richtlijnen.

- *Angio-oedeem:*
Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, waaronder ramipril (zie rubriek 4.8).
In geval van angio-oedeem moet Trinomia worden gestaakt.

Er moet onmiddellijk een spoedbehandeling worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen nadat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, waaronder ramipril (zie rubriek 4.8). Deze patiënten ontwikkelden abdominale pijn (met of zonder nausea of braken).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Trinomia worden gestart. Behandeling met Trinomia mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. Zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

- *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.

- *Anafylactische reacties tijdens desensitisatie:*
Het risico en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen nemen toe tijdens ACE-remming. Een tijdelijke stopzetting van Trinomia moet overwogen worden alvorens tot desensitisatie wordt overgegaan.

- *Neutropenie/agranulocytose*
Neutropenie/agranulocytose alsook trombocytopenie en anemie werden zelden waargenomen en beenmergdepressie werd ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren. Een frequentere controle wordt aanbevolen in de beginfase van de behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematodes of sclerodermie) en bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen in het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5 en 4.8).

- Hoest
Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is gekenmerkt als niet-productief, persistent en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Een hoest die door ACE-remmers wordt veroorzaakt, moet beschouwd worden als deeluitmakend van de differentiële diagnose van hoest.

Hulpstoffen:

Trinomia bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

<u>*Acetylsalicylzuur: farmacodynamische & farmacokinetische interacties:*</u>

- *Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op acetylsalicylzuur*

Andere trombocytenaggregatieremmers: trombocytenaggregatieremmers zoals ticlopidine en clopidogrel kunnen tot een verlengde stollingstijd leiden.
Andere niet-steroïde analgetica/anti-inflammatoire en antireumatische middelen: deze geneesmiddelen verhogen het risico op maag-darmbloedingen en -zweren.
Systemische glucocorticoïden (met uitzondering van hydrocortison als substitutietherapie bij de ziekte van Addison): systemische glucocorticoïden verhogen het risico op maag-darmzweren en -bloeding.
Diuretica: NSAID’s kunnen acuut nierfalen veroorzaken, in het bijzonder bij gedehydrateerde patiënten. Bij gelijktijdig gebruik van Trinomia en diuretica is het aanbevolen om te controleren of de patiënten correct gehydrateerd zijn.
Alcohol: alcohol verhoogt het risico op maag-darmzweren en -bloedingen.
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI’s): SSRI’s verhogen het risico op bloedingen, in het bijzonder maag-darmbloedingen, vanwege hun synergetische effecten.
Uricosurica: gelijktijdige behandeling met Trinomia vermindert het effect van uricosurica en verhoogt de plasmaconcentratie van acetylsalicylzuur door de excretie ervan te verminderen.
Metamizol : Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie.

- *Effect van acetylsalicylzuur op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen*

Antistollings- en trombolytische therapie: acetylsalicylzuur kan het risico op bloedingen verhogen wanneer het vóór of gelijktijdig met antistollings- of trombolytische therapie wordt ingenomen. Daarom moeten patiënten die antistollings- of trombolytische therapie vereisen, gecontroleerd worden op tekenen van externe of interne bloedingen.
Digoxine: NSAID's verhogen de plasmaspiegel van digoxine. Controle van de plasmaspiegel van digoxine is aanbevolen tijdens gelijktijdige behandeling met Trinomia of stopzetting ervan.
Antidiabetica, inclusief insuline: gelijktijdige toediening van Trinomia met antidiabetica, inclusief insuline, verhoogt het hypoglykemisch effect van deze geneesmiddelen. Controle van de bloedglucoseconcentratie is aanbevolen (zie de subrubriek *Farmacodynamische en farmacokinetische interacties van ramipril: Voorzorgen bij gebruik* hieronder).
Methotrexaat: salicylaten kunnen methotrexaat van plasmabindende eiwitten verplaatsen en de renale klaring ervan verminderen, wat tot toxische plasmaconcentraties van methotrexaat kan leiden. Gelijktijdige behandeling met methotrexaat in een dosering van 15 mg of meer per week is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij een dosis methotrexaat van minder dan 15 mg per week moet controle van de nierfunctie en een bloedtelling worden uitgevoerd, vooral bij het begin van de behandeling.
Valproïnezuur: salicylaten kunnen valproïnezuur van plasmabindende eiwitten verplaatsen en de afbraak ervan verminderen, wat tot verhoogde plasmaconcentraties van valproïnezuur leidt.
Ibuprofen: er bestaat geen eenduidig bewijs van een mogelijke interactie wanneer acetylsalicylzuur gelijktijdig met langdurige ibuprofentherapie wordt gebruikt, hoewel sommige experimentele gegevens een verminderd effect op de trombocytenaggregatie aantoonden (zie rubriek 5.1).
Antacida: antacida kunnen de renale eliminatie van salicylaten verhogen door alkalisatie van de urine.
ACE-remmers: hoewel gemeld is dat acetylsalicylzuur het gunstige effect van ACE-remmers kan verminderen door de synthese van vaatverwijdende prostaglandinen te verminderen, hebben verschillende onderzoeken een negatieve interactie aangetoond tussen ACE-remmers en hoge doses aspirine (d.w.z. $\geq$ 325 mg), maar niet met lage doses aspirine (d.w.z. $\leq$ 100 mg).
Ciclosporine: NSAID's kunnen de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen door effecten die gemedieerd worden door renale prostaglandinen. Het wordt aanbevolen om de nierfunctie zorgvuldig te controleren, vooral bij oudere patiënten.
Vancomycine: acetylsalicylzuur kan het risico op ototoxiciteit veroorzaakt door vancomycine verhogen.
Interferon α: acetylsalicylzuur vermindert de werking van interferon α
Lithium: NSAID's verminderen de eliminatie van lithium, waardoor de plasmaconcentratie van lithium verhoogt en toxische waarden kan bereiken. Gelijktijdig gebruik van lithium met NSAID's is niet aanbevolen. Als deze combinatie toch noodzakelijk blijkt, moet de plasmaconcentratie van lithium zorgvuldig gecontroleerd worden bij aanvang, aanpassingen en stopzetting van de behandeling.
Barbituraten: acetylsalicylzuur verhoogt de plasmaconcentratie van barbituraten.
Zidovudine: acetylsalicylzuur kan de plasmaconcentratie van zidovudine verhogen door de competitieve remming van glucuronidering of door directe remming van het microsomale metabolisme in de lever.
Fenytoïne: acetylsalicylzuur kan de plasmaconcentratie van fenytoïne verhogen.
Laboratoriumonderzoek: acetylsalicylzuur kan de volgende analytische testen beïnvloeden:

- Bloed: (biologische) verhoging van transaminasen (ALT en AST), alkalische fosfatase, ammoniak, bilirubine, cholesterol, creatinekinase, digoxine, vrij thyroxine, lactaatdehydrogenase (LDH), thyroxinebindend globuline, triglyceriden, urinezuur en valproïnezuur; verhoging (analytische interferentie) van glucose, paracetamol en totaaleiwit; (biologische) verlaging van vrij thyroxine, glucose, fenytoïne, TSH, TSH-RH, thyroxine, triglyceriden, tri-joodthyronine, urinezuur en creatineklaring; verlaging (analytische interferentie) van transaminasen (ALT), albumine, alkalische fosfatase, cholesterol, creatinekinase, lactaatdehydrogenase (LDH) en totaaleiwit.
- Urine: (biologische) verlaging van estriol; verlaging (analytische interferentie) van 5-hydroxy-indolazijnzuur, 4-hydroxy-3-methoxyamandelzuur, totaal oestrogeen en glucose.

Atorvastatine: farmacodynamische & farmacokinetische interacties

- *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-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van het 'multi-drug resistance' eiwit 1 (MDR1) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie leiden. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten, fusidinezuur en ezetimib (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, etc.) 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 en gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na aanvang van de behandeling of na doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (zoals efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudig 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.

Transportemmers
Remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie Tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en wordt klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie Tabel 1).

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten
Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van

fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten de patiënten adequaat worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Ezetimib
Het gebruik van ezetimib alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimib en 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 metabolieten daarvan lager (ongeveer 25%). De effecten op lipiden waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur
Het risico van myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, neemt toe bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statinen. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn gevallen beschreven van rhabdomyolyse (sommige met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie toegediend kregen.
Als systemische behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, dient atorvastatine gestaakt te worden zolang fusidinezuur wordt gebruikt. Zie ook rubriek 4.4.

Colchicine
Hoewel er geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld met atorvastatine bij gelijktijdige toediening met colchicine en voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van atorvastatine met colchicine.

- *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, moeten adequaat 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 klinisch onderzoek met 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 normaliseerde. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat atorvastatine wordt ingesteld bij patiënten die coumarineanticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die met coumarineanticoagulantia worden behandeld. Als Trinomia wordt gestaakt, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet in verband gebracht met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	**Atorvastatine**		
	Dosering (mg)	**Verandering in AUC[&]**	**Klinische aanbeveling[#]**
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑ 9,4 maal	Trinomia is in deze gevallen gecontra-indiceerd.
Telaprevir 750 mg eenmaal per 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	↑ 7,9 maal	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 8,7 maal	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 5,9 maal	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagereonderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen.Bij doses atorvastatine van meer dan 20 mg is klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	↑ 4,4 maal	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 5-18, 30 min. na toediening van atorvastatine	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,9 maal	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,3 maal	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3,3 maal	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,5 maal	
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,3 maal	
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 1,7 maal ^	Geen specifieke aanbeveling.
Pompelmoessap, 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	↑ 37%	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden pompelmoessap met atorvastatine is niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 51%	Na instelling of doseringsaanpassingen van diltiazem is adequate klinische controle van deze patiënten raadzaam.
Erytromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosis	↑ 33%^	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	↑ 18%	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ minder dan 1%	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ 35%^	Geen specifieke aanbeveling.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	**Atorvastatine**		
	Dosering (mg)	**Verandering in AUC[&]**	**Klinische aanbeveling[#]**
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	↓ 41%	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (op hetzelfde tijdstip toegediend)	40 mg, enkele dosis	↑ 30%	Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, is het aanbevolen om atorvastatine en rifampine op hetzelfde tijdstip toe te dienen met klinische controle.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (afzonderlijke doses)	40 mg, enkele dosis	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 35%	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3%	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 2,3 maal	Een lagere begindosis en klinische monitoring van deze patiënten worden aanbevolen. Tijdens gelijktijdige toediening met boceprevir mag de dosis van atorvastatine niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg.
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	↑ 8,3 maal	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/ grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	↑ 1,95 maal	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.

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

Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

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

^ Totale atorvastatine-equivalente activiteit
Verhoging is aangegeven als "↑", verlaging als "↓"

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

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

& Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil aan t.o.v. alleen atorvastatine (d.w.z., 0% = geen verandering)

* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet-waarneembaar effect in de klaring van fenazon.
Verhoging is aangegeven als "↑", verlaging als "↓"

<u>*Ramipril: farmacodynamische & farmacokinetische interacties*</u>

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low-density-lipoproteïne) aferese met dextraansulfaat omwille van het verhoogde risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet men overwegen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.
- Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen : gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Voorzorgen bij gebruik
- Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers : hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met ramipril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van ramipril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van ramipril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.
- Heparine : Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.
- Antihypertensiva (bijv. diuretica) en andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen (zoals nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acute alcoholinname, baclofen, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine): Een potentiëring van het risico op hypotensie is te verwachten. De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij 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 werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).
- Vasopressieve sympathicomimetica en andere stoffen (zoals iosoproterenol, dobutamine, dopamine, epinefrine) die het antihypertensieve effect van ramipril kunnen verminderen: Controle van de bloeddruk is aanbevolen.
- Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroïden, procaïnamide, cytostatica en andere stoffen die het aantal bloedcellen kunnen veranderen: Verhoogd risico op hematologische reacties (zie rubriek 4.4).
- Lithiumzouten: De excretie van lithium kan verminderd zijn door ACE-remmers waardoor de toxiciteit van lithium kan toenemen. De lithiumspiegel moet gecontroleerd worden.
- Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Controle van de bloedglucoseconcentratie is aanbevolen.
- Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen : gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).
- Ciclosporine : Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

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

Zwangerschap

Trinomia is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het epidemiologisch bewijs betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet eenduidig; een lichte toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortgezette behandeling met een ACE-remmer als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op andere antihypertensiva, met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestopt en indien passend andere behandeling worden gestart.

Bekend is dat blootstelling aan behandeling met ACE-remmers/angiotensine–II-receptorantagonisten (AIIRA) tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, schedelossificatievertraging) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie ook 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Indien blootstelling aan een ACE-remmer heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de nierfunctie en de schedel via een echo aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten nauwgezet worden geobserveerd op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag acetylsalicylzuur alleen worden gebruikt in gevallen waarin dit strikt noodzakelijk is.

De remming van prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek tonen een verhoogd risico op foetale sterfte evenals hartafwijkingen en gastroschisis na toediening van

prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de sterkte van de dosis en duur van de behandeling.

Eerdere ervaring met dagdoses van 50–150 mg acetylsalicylzuur toegediend aan zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester toonde geen remming van de bevalling, verhoogde bloedingsneiging of vroegtijdige occlusie van de ductus arteriosus.

Er zijn onvoldoende gegevens die het verband tussen acetylsalicylzuur en een verhoogd risico op miskraam kunnen onderschrijven of verwerpen. Bovendien zijn er geen gegevens die een verband aantonen tussen acetylsalicylzuur en afwijkingen, hoewel een verhoogd risico op gastroschisis niet kan worden uitgesloten.

In een meta-analyse op basis van 6 cohortstudies, 1 gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek en 15 case-control studies (Kozer et al, 2002) met betrekking tot het verband tussen afwijkingen en behandeling met acetylsalicylzuur tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, werd geen significante verhoging van het risico op afwijkingen aangetoond (oddsratio = 1,33 BI 95%: 0,94 – 1,89). In de belangrijkste cohortstudie werden ongeveer 15.000 zwangere vrouwen opgenomen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap acetylsalicylzuur hadden ingenomen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken betreffende de werkzame stoffen acetylsalicylzuur, atorvastatine en ramipril (zie rubriek 5.3).

Bij vrouwen die acetylsalicylzuur innemen en een zwangerschap plannen of in hun eerste of tweede trimester van de zwangerschap zijn, moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

Door gebruik van prostaglandinesyntheseremmers tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan de foetus blootgesteld worden aan:

- Cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- Nierinsufficiëntie met nierfalen en oligohydramnie als mogelijk gevolg.

Op het einde van de zwangerschap kunnen de moeder en de foetus worden blootgesteld aan:
- Een mogelijk verlengde bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat ook bij lagere doseringen kan optreden.
- Een remming van de baarmoedercontracties met een vertraging of verlenging van de bevallingsduur als gevolg.

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 spiegels van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese, verlagen. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico dat gepaard gaat met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen mag Trinomia niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met Trinomia dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3 en 4.4.).

<u>Borstvoeding</u>

Kleine hoeveelheden acetylsalicylzuur en de metabolieten ervan gaan over in de moedermelk. Het is niet bekend of atorvastatine of de metabolieten ervan 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). Daarnaast is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van ramipril tijdens borstvoeding (zie rubriek 5.2).

Vanwege het mogelijke risico op ernstige bijwerkingen mogen vrouwen die Trinomia innemen geen borstvoeding geven. Trinomia is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

Zowel acetylsalicylzuur als atorvastatine hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Door de aanwezigheid van ramipril kunnen sommige ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren; deze effecten vormen bijgevolg een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines).

Dit kan voornamelijk optreden bij de overschakeling van andere preparaten en bij verhoging van de dosis. Het is daarom niet aanbevolen om gedurende enkele uren na de inname van Trinomia voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Trinomia mag alleen worden gebruikt als substitutietherapie bij patiënten die adequaat onder controle zijn met de monocomponenten die gelijktijdig worden gegeven in gelijke therapeutische doses.
De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn geassocieerd met aspirinebehandeling zijn maag-darmklachten. Ulceratie en bloeding komen soms voor (minder dan 1 geval per 100). Perforatie van het maag-darmkanaal komt zeer zelden voor (minder dan 1 geval per 10.000). Informeer onmiddellijk uw arts wanneer u zwarte ontlasting opmerkt of bloed in uw braaksel (tekenen van ernstige maagbloeding).
Bekende bijwerkingen van behandeling met ramipril zijn aanhoudende droge hoest en reacties als gevolg van hypotensie. Soms (minder dan 1 geval per 100) werden als bijwerking bij behandeling met ramipril angio-oedeem, verminderde nierfunctie en verminderde leverfunctie gezien. Neutropenie, agranulocytose komen zelden voor (minder dan 1 geval per 1.000).
Myalgie (spierpijn, spierspasmen, gewrichtszwelling) is een vaak voorkomende bijwerking bij behandeling met statinen. Myopathie en rhabdomyolyse komen zelden voor (minder dan 1 geval per 1.000). Monitoring van CK moet worden overwogen als onderdeel van de evaluatie van patiënten met CK-spiegels die aanzienlijk zijn verhoogd op de baseline (> 5 maal de ULN).

In de atorvastatine placebogecontroleerde klinisch onderzoek database van 16.066 (8.755 atorvastatine vs. 7.311 placebo) patiënten behandeld voor een gemiddelde periode van 53 weken stopte 5,2% van de patiënten op atorvastatine als gevolg van bijwerkingen vergeleken met 4,0% van de patiënten op placebo.

Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gemeld bij patiënten die atorvastastine kregen Deze veranderingen waren meestal licht, van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet nodig. Klinisch belangrijke (> 3 maal de bovengrens van normaal) verhogingen in serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten op atorvastatine. Deze verhogingen waren dosisgerelateerd en waren bij alle patiënten reversibel.

Verhoogde serumcreatinekinase (CK) spiegels hoger dan 3 maal de bovengrens van normaal traden op bij 2,5% van de patiënten op atorvastatine, soortgelijk aan andere HMG-CoA reductaseremmers in klonische onderzoeken. Spiegels hoger dan 10 maal het normale hoogste bereik traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij sommige statinen:
- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: de frequentie zal afhangen van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30kg/m2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Overzicht in tabelvorm van de bijwerkingen

Tabel 3: Overzicht in tabelvorm van de bijwerkingen
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) , niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem-orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**		
		Ramipril	**Atorvastatine**	**ASA**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie.	Soms		
	Aantal witte bloedcellen verminderd (inclusief neutropenie of agranulocytose), aantal rode bloedcellen verminderd, hemoglobine verminderd, aantal trombocyten verminderd (trombocytopenie).	Zelden		
	Er zijn meldingen geweest van ernstige bloedingen die in sommige gevallen levensbedreigend kunnen zijn, zoals hersenbloedingen, vooral bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie en/of gelijktijdige behandeling met anticoagulantia.			Zelden
	Bloedingen zoals neusbloeding, bloeding van het tandvlees, bloeding van de huid of urogenitale tractus zijn waargenomen met als gevolg een mogelijke verlenging van de stollingstijd (zie rubriek 4.4). Dit effect kan gedurende 4 tot 8 dagen na inname aanhouden.			Zelden
	Trombocytopenia.		Zelden	
	Beenmergfalen, pancytopenie, hemolytische anemie.	Niet bekend		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Maag-darmklachten zoals zuurbranden, nausea, braken, maagpijn en diarree.			Zeer vaak
	Licht bloedverlies uit het maag-darmkanaal (microbloeding).			Zeer vaak
	Dyspepsie, nausea, diarree.	Vaak	Vaak	
	Braken	Vaak	Soms	
	Spijsverteringsstoornissen, abdominaal ongemak.	Vaak		
	Maag-darmontsteking	Vaak		Soms
	Constipatie	Soms	Vaak	
	Flatulentie		Vaak	

	Maag-darmzweren.			Soms
	Maag-darmbloedingen.			Soms
	Ferriprieve anemie door occult bloedverlies uit het maag-darmkanaal na langdurig gebruik.			Soms
	Abdominale pijn boven en onder, eructatie, pancreatitis.		Soms	
	Pancreatitis (gevallen van fatale afloop zijn zeer uitzonderlijk gemeld met ACE-remmers), pancreasenzymen verhoogd, angio-oedeem van de dunne darm, abdominale pijn boven inclusief gastritis, droge mond.	Soms		
	Glossitis.	Zelden		
	Perforatie van een zweer in het maag-darmkanaal. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u merkt dat u zwarte stoelgang heeft of dat er bloed aanwezig is bij het braken (tekenen van ernstige maagbloeding).			Zeer zelden
	Stomatitis aphtosa.	Niet bekend		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Paroxysmale bronchospasmen, ernstige dyspneu, rhinitis, neusverstopping.			Vaak
	Faryngolaryngeale pijn, epistaxis.		Vaak	
	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis, sinusitis, dyspneu.	Vaak		
	Bronchospasme inclusief astma verergerd, neusverstopping.	Soms		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis.		Vaak	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn.	Vaak	Vaak	
	Duizeligheid.	Vaak	Soms	
	Vertigo, ageusie.	Soms		
	Paresthesie, dysgeusie.	Soms	Soms	
	Hypo-esthesie, amnesie.		Soms	
	Perifere neuropathie.		Zelden	
	Tremor, evenwichtsstoornis.	Zelden		
	Cerebrale ischemie inclusief ischemische beroerte en transient ischaemic attack, psychomotorische vaardigheden verminderd, branderig gevoel, parosmie.	Niet bekend		
	Hoofdpijn, duizeligheid, gehoorverlies of oorsuizen (tinnitus) en mentale verwardheid			Niet toepasbaar (kunnen symptomen zijn van een overdosis. Zie rubriek 4.9).
	Myasthenia gravis.		Niet bekend	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag, vooral maculopapuleus.	Vaak		
	Huidreacties			Soms

	Urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecie.		Soms	
	Angio-oedeem; in zeer uitzonderlijke gevallen kan obstructie van de luchtwegen veroorzaakt door angio-oedeem tot een fatale afloop leiden; pruritus, hyperhidrose.	Soms		
	Angioneurotisch oedeem, dermatitis bullosa inclusief erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.		Zelden	
	Exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis.	Zelden		
	Fotosensibiliteitsreactie.	Zeer zelden		
	Erythema multiforme.	Niet bekend		Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson.	Niet bekend		
	Pemfigus, psoriasis verergerd, dermatitis psoriasiforme, exantheem of enantheem pemphigoides of lichenoides, alopecie.	Niet bekend		
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties		Vaak	
	Overgevoeligheidsreacties van huid, luchtwegen, maag-darmkanaal, en cardiovasculair systeem, vooral bij astmapatiënten (met als mogelijke symptomen: verlaging van de bloeddruk, dyspneu, rhinitis, neusverstopping, anafylactische shock, Quincke-oedeem).			Zelden
	Anafylaxe.		Zeer zelden	
	Anafylactische of anafylactoïde reacties, antinucleaire antistof verhoogd.	Niet bekend		
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis.		Soms	
	Leverenzymen en/of bilirubine geconjugeerd verhoogd.	Soms		
	Cholestase.		Zelden	
	Cholestatische icterus, hepatocellulaire schade.	Zelden		
	Leverfalen.		Zeer zelden	
	Verhoogde waarden bij bloedonderzoek van de lever.			Zeer zelden
	Acuut leverfalen, cholestatische of cytolytische hepatitis (fatale afloop was zeer uitzonderlijk).	Niet bekend		

Nier- en urineweg-aandoeningen	Verminderde nierfunctie inclusief nierfalen acuut, urinedebiet verhoogd, verergering van vooraf bestaande proteïnurie, bloedureum verhoogd, bloedcreatinine verhoogd.	Soms		
	Verminderde nierfunctie.			Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie.		Vaak	
	Bloedkalium verhoogd.	Vaak		
	Hypoglykemie.		Soms	Zeer zelden
	Gewichtstoename.		Soms	
	Anorexie.	Soms	Soms	
	Verminderde eetlust.	Soms		
	Bij lage doses verlaagt acetylsalicylzuur de excretie van urinezuur. Bij gevoelige patiënten kan dit aanvallen van jicht veroorzaken.			Zeer zelden
	Bloednatrium verlaagd.	Niet bekend		
Psychische stoornissen	Nachtmerries, insomnia.		Soms	
	Neerslachtigheid, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornis, inclusief slaperigheid.	Soms		
	Verwarde toestand.	Zelden		
	Aandachtsstoornis.	Niet bekend		
Oogaandoeningen	Wazig zien.	Soms	Soms	
	Visusstoornis.	Soms	Zelden	
	Conjunctivitis.	Zelden		
	Oculaire myasthenie.		Niet bekend	
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus.	Zelden	Soms	
	Gehoor belemmerd.	Zelden		
	Gehoorverlies.		Zeer zelden	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, spierspasmen.	Vaak	Vaak	
	Pijn in de ledematen, gewrichtszwelling, rugpijn.		Vaak	
	Artralgie.	Soms	Vaak	
	Nekpijn, spiervermoeidheid.		Soms	
	Myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierscheur, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.		Zelden	
	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)		Niet bekend	
	Lupusachtig syndroom		Zeer zelden	
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Voorbijgaande erectiele impotentie, libido verlaagd.	Soms		
	Gynaecomastie	Niet bekend	Zeer zelden	
Algemene aandoeningen en	Pijn op de borst, vermoeidheid.	Vaak	Soms	

toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie.	Soms	Soms	
	Malaise, perifeer oedeem.		Soms	
	Asthenie.	Zelden	Soms	
Onderzoeken	Leverfunctietest abnormaal, creatinekinase in het bloed verhoogd.		Vaak	
	Witte bloedcellen in de urine positief.		Soms	
Hart-aandoeningen	Myocardischemie inclusief angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, hartkloppingen, perifeer oedeem.	Soms		
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie, orthostatische bloeddruk verlaagd, syncope.	Vaak		
	Overmatig blozen.	Soms		
	Vasculaire stenose, hypoperfusie, vasculitis.	Zelden		
	Ziekte van Raynaud..	Niet bekend		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten : www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Acetylsalicylzuur

Bij chronische overdosering met acetylsalicylzuur treden hoofdzakelijk symptomen van het centraal zenuwstelsel op, zoals sufheid, duizeligheid, verwardheid of nausea (salicylisme). Acute intoxicatie met acetylsalicylzuur daarentegen, betreft een ernstige verstoring van het zuur-basenevenwicht. Zelfs binnen het therapeutisch dosisbereik leidt een verhoogde ademhalingsfrequentie tot respiratoire alkalose die gecompenseerd wordt met een verhoogde uitscheiding van waterstofcarbonaat via de nieren om een normale pH-waarde in het bloed te handhaven. Bij toxische doseringen volstaat deze compensatie echter niet meer en daalt de pH-waarde in het bloed evenals de concentratie waterstofcarbonaat. De pCO_2-concentratie in het plasma kan bij momenten echter normaal zijn. Deze toestand lijkt op metabole acidose, hoewel het om een combinatie van respiratoire en metabole acidose gaat. De oorzaken hiervan zijn: beperking van de ademhaling door toxische doseringen, accumulatie van zuren, deels veroorzaakt door een verminderde eliminatie via de nieren (zwavelzuur en fosforzuur evenals salicylzuur, melkzuur, acetylazijnzuur en andere zuren), door een ernstige verstoring van het koolhydraatmetabolisme. Daarnaast worden een verstoring van de elektrolytenbalans en ernstig kaliumverlies waargenomen.

Symptomen van acute intoxicatie
Naast een verstoring van het zuur-basenevenwicht worden ook een verstoring van de elektrolytenbalans (zoals kaliumverlies), hypoglykemie, huiduitslag en maag-darmbloedingen, symptomen zoals hyperventilatie, tinnitus, nausea, braken, visus- en gehoorstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid en desoriëntatie waargenomen. Ernstige intoxicatie (boven 400 µg/ml) kan leiden tot delirium, tremor, respiratory-distress syndrome, zweten, dehydratie, hyperthermie en coma. Bij letale intoxicatie wordt de dood doorgaans veroorzaakt door ademhalingsinsufficiëntie.

Behandeling van intoxicatie
De omvang van therapeutische opties voor vergiftiging met acetylsalicylzuur wordt bepaald door de ernst, het stadium en de klinische symptomen van de intoxicatie. Ze komen overeen met de standaardprocedures om de absorptie van het bestanddeel te verminderen, hydratie en elektrolytenhuishouding te herstellen en een verstoorde thermische regulering en ademhalingsfunctie onder controle te brengen. De behandeling bestaat hoofdzakelijk uit het versnellen van de eliminatie en het normaliseren van het zuur-basen- en elektrolytenevenwicht. Naast infusies met natriumbicarbonaat en kaliumchloride worden ook diuretica toegediend. De pH-waarde in de urine moet basaal zijn om de ionisatie van salicylzuur te verhogen en daardoor de tubulaire resorptie te beperken. Controle van de bloedchemie (pH-waarde, pCO_2, bicarbonaat, kalium, enz.) wordt ten stelligste aangeraden. In ernstige gevallen kan hemodialyse noodzakelijk zijn.

Bij een vermoedelijke overdosering moet de patiënt gedurende 24 uur onder observatie worden gehouden omdat het meerdere uren kan duren voordat symptomen en salicylaatconcentraties in het plasma verschijnen.

Atorvastatine

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

Ramipril

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierinsufficiëntie omvatten. De patiënt moet strikt gecontroleerd worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Gesuggereerde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, waaronder toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of angiotensine II (angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metaboliet van ramipril, wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, andere combinaties.
ATC-code: C10BX06

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur remt de trombocytenaggregatie op irreversibele wijze. Dit effect op trombocyten wordt veroorzaakt door acetylering van cyclo-oxygenase. Dit remt de synthese van tromboxaan-A_2 (een prostaglandine die de trombocytenaggregatie bevordert en vasoconstrictie in de hand werkt) in trombocyten op irreversibele wijze. Dit effect is blijvend en duurt doorgaans 8 dagen, m.n. de volledige levensduur van een trombocyt.

Paradoxaal genoeg remt acetylsalicylzuur ook de synthese van prostacycline (een prostaglandine die de trombocytenaggregatie remt en vaatverwijdende effecten heeft) in de endotheelcellen van bloedvaten. Dit effect is tijdelijk. Eenmaal het acetylsalicylzuur geëlimineerd is uit het bloed, synthetiseren de kernhoudende endotheelcellen opnieuw prostacycline. Bijgevolg leidt één lage dosis

acetylsalicylzuur per dag (<100 mg/dag) tot de remming van tromboxaan-A_2 in de trombocyten zonder dat de prostacyclinesynthese in grote mate wordt beïnvloed.

Acetylsalicylzuur behoort ook tot de groep zuurvormende niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen met analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen. Hun werkingsmechanisme bestaat uit de irreversibele remming van cyclo-oxygenase-enzymen die betrokken zijn bij de prostaglandinesynthese. Bij hogere doseringen wordt acetylsalicylzuur gebruikt voor de behandeling van lichte tot matige pijn, verhoogde lichaamstemperatuur, en voor de behandeling van acute en chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis.

Experimentele gegevens tonen aan dat ibuprofen de trombocytenaggregatie van acetylsalicylzuur kan remmen bij gelijktijdige toediening van lagere doseringen ibuprofen. In een onderzoek waarbij het effect van toediening van een enkele dosis ibuprofen van 400 mg 8 uur vóór de toediening van 81 mg acetylsalicylzuur vergeleken werd met toediening 30 minuten ervoor (in de vorm van een tablet met onmiddellijke afgifte), werd een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de trombocytenaggregatie vastgesteld. Deze gegevens zijn echter beperkt, omdat er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische praktijk. Bijgevolg zijn er geen relevante conclusies met betrekking tot regelmatig gebruik van ibuprofen en zijn er geen relevante klinische effecten die in verband kunnen worden gebracht met occasioneel gebruik van ibuprofen.

Atorvastatine

Atorvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de conversie van 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A tot mevalonaat, een precursor van de sterolen, waaronder cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in lipoproteïnen van zeer lage densiteit (VLDL) en in het plasma afgegeven voor transport naar de perifere weefsels. Lipoproteïnen van lage densiteit (LDL) worden gevormd uit VLDL en worden hoofdzakelijk gekataboliseerd door de receptoren met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptoren).

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol en de serumlipoproteïneconcentraties door remming van HMG-CoA-reductase en vervolgens cholesterolbiosynthese in de lever en verhoogt het aantal LDL-receptoren op de celoppervlakken in de lever met een verhoogde opname en afbraak van LDL tot gevolg.

Atorvastatine vermindert de productie van LDL en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine leidt tot een uitgesproken en aanhoudende stijging van de LDL-receptoractiviteit en heeft tevens een gunstige invloed op de kwaliteit van de circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine is doeltreffend voor het verminderen van LDL-C bij patiënten met een homozygote familiaire hypercholesterolemie, een populatie die doorgaans niet reageerde op lipidenverlagende geneesmiddelen.

In een dosis-responsstudie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteïne-B (34% - 50%) en triglyceriden (14% - 33%), terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne-A1 in wisselende mate stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiaire 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 verlagen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van hart- en vaataandoeningen

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

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

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

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

[1] Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-up periode van 3,3 jaar.
CHZ = coronair hartziekte; MI = myocardinfarct.

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

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte werd ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS. Dit gebeurde bij patiënten met diabetes type 2, 40-75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met LDL-C ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg per dag (n=1.428) of een placebo (n=1.410) gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

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

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

[1] Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die plaatsvonden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.
AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire arterie bypass operatie; CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

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

<u>*Ramipril*</u>

Werkingsmechanisme
Ramiprilaat, de actieve metaboliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensineconverterend enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot het actieve vasoconstrictivum angiotensine II, alsook de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Een verminderde vorming van angiotensine II en een remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie.

Aangezien angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramiprilaat een afname van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op monotherapie met een ACE-remmer was lager bij negroïde (Afro-Caribische) hypertensieve patiënten (gewoonlijk een hypertensieve populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-negroïde patiënten.

Farmacodynamische effecten

Antihypertensieve eigenschappen:
De toediening van ramipril veroorzaakt een uitgesproken afname van de perifere arteriële weerstand. Over het algemeen zijn er geen grote veranderingen in de renale plasmaflow en de glomerulaire filtratiesnelheid. De toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende en staande houding zonder een compensatoire stijging van het hartritme.
Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensief effect van een enkele dosis zichtbaar 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkele dosis wordt gewoonlijk 3 tot 6 uur na orale toediening bereikt. Het antihypertensieve effect van een enkele dosis houdt gewoonlijk 24 uur aan.

Het maximale antihypertensieve effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk zichtbaar na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensieve effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling van 2 jaar.

Plotse stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en overdreven reboundstijging van de bloeddruk.

Hartinsufficiëntie:

Naast de conventionele behandeling met diuretica en optioneel met hartglycosiden, bleek ramipril effectief te zijn bij patiënten met functionele klassen II-IV van de New-York Heart Association. Het geneesmiddel had gunstige effecten op de cardiale hemodynamiek (verminderde linker- en rechterventrikel vullingsdrukken, verminderde totale perifere vaatweerstand, verhoogd hartdebiet en verbeterde cardiale index). Het verminderde ook de neuro-endocriene activering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cardiovasculaire preventie/nefroprotectie:
Een preventieve placebogecontroleerde studie (de HOPE-studie) werd uitgevoerd waarbij ramipril bij meer dan 9.200 patiënten werd toegevoegd aan de standaardbehandeling. Patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte na ofwel atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, beroerte of perifeer vaatlijden) ofwel diabetes mellitus met minstens één bijkomende risicofactor (gedocumenteerde microalbuminurie, hypertensie, verhoogde totale cholesterol, lage HDL (high-density-lipoproteïne) -cholesterolspiegel of sigaretten roken) werden opgenomen in de studie.

De studie toonde aan dat ramipril de incidentie van myocardinfarct, overlijden door cardiovasculaire oorzaken en beroerte, alleen en gecombineerd (primaire gecombineerde voorvallen), significant verlaagt.

Tabel 4: Het HOPE-onderzoek: Belangrijkste resultaten

	Ramipril %	Placebo %	Relatief risico (95% betrouwbaarheids-interval)	p-waarde
Alle patiënten	**n=4.645**	**n=4.652**		
Primaire gecombineerde voorvallen	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70-0,86)**	**<0,001**
Myocardinfarct	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,70-0,90)*	*<0,001*
Overlijden door cardiovasculaire oorzaken	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64-0,87)*	*<0,001*
Beroerte	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56-0,84)*	*<0,001*
Secundaire eindpunten				
Overlijden door om het even welke oorzaak	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75-0,95)*	*0,005*
Behoefte aan revascularisatie	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77-0,94)*	*0,002*
Hospitalisatie voor instabiele angina pectoris	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87-1,10)*	*NS*
Hospitalisatie voor hartinsufficiëntie	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,70-1,10)*	*0,25*
Complicaties gerelateerd aan diabetes	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72-0,98)*	*0,03*

De MICRO-HOPE-studie, een vooraf gedefinieerde substudie van HOPE, onderzocht het effect van de toevoeging van ramipril 10 mg aan het huidige behandelingsschema versus placebo bij 3.577 patiënten van ≥ 55 jaar (zonder bovengrens van leeftijd), met een meerderheid van type 2-diabetes (en minstens een andere CV-risicofactor), normotensief of hypertensief.

De primaire analyse toonde aan dat 117 (6,5%) deelnemers onder ramipril en 149 (8,4%) onder placebo manifeste nefropathie ontwikkelden, wat overeenstemt met een relatieve risicoreductie van 24%; 95% BI [3-40], p=0,027.

De REIN-studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen, had tot doel om het effect van de behandeling met ramipril op het percentage verslechtering van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te evalueren bij 352 normotensieve of

hypertensieve patiënten (18-70 jaar) die leden aan lichte (d.w.z. gemiddelde excretie van eiwitten in de urine >1 en <3 g/24 u) of ernstige proteïnurie (≥3 g/24 u) te wijten aan chronische niet-diabetische nefropathie. Beide subpopulaties werden prospectief gestratificeerd.

De primaire analyse van de patiënten met de ernstigste proteïnurie (stratum vroegtijdig stopgezet omwille van voordeel in de ramiprilgroep) toonde aan dat de gemiddelde snelheid van GFR-verslechtering per maand lager was met ramipril dan met placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/maand, p=0,038. Het verschil tussen de groepen bedroeg bijgevolg 0,34 [0,03-0,65] per maand, en ongeveer 4 ml/min/jaar. 23,1% van de patiënten in de ramiprilgroep behaalden het gecombineerde secundaire eindpunt van verdubbeling van de baseline-serumcreatinineconcentratie en/of terminaal nierlijden (ESRD: end-stage renal disease) (behoefte aan dialyse of niertransplantatie) vs. 45,5% in de placebogroep (p=0,02).

Secundaire preventie na acuut myocardinfarct:
In de AIRE-studie werden meer dan 2.000 patiënten met voorbijgaande/persisterende klinische tekenen van hartinsufficiëntie na gedocumenteerd myocardinfarct opgenomen. De behandeling met ramipril werd 3 tot 10 dagen na het acuut myocardinfarct opgestart. De studie toonde aan dat, na een gemiddelde follow-up van 15 maanden, de mortaliteit bij de patiënten behandeld met ramipril 16,9% bedroeg en bij de patiënten behandeld met placebo 22,6%. Dit betekent een absolute reductie van de mortaliteit van 5,7% en een relatieve risicoreductie van 27% (95% BI [11-40%]).

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

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-receptorantagonist onderzocht.

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

In deze studies 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 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 ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

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 Trinomia in alle subgroepen van pediatrische

patiënten ter preventie van ischemische hartziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Acetylsalicylzuur

Vóór, tijdens en na de absorptie wordt acetylsalicylzuur gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet. De metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren geëlimineerd. Naast salicylzuur zijn de belangrijkste metabolieten van acetylsalicylzuur het glycineconjugaat van salicylzuur (salicylurinezuur), de glucuronide-ether en -ester van salicylzuur (salicylfenol- en salicylacylglucuronide), evenals gentisinezuur, dat gevormd wordt door oxidatie van salicylzuur, en het glycineconjugaat daarvan.

De absorptie van acetylsalicylzuur na orale toediening gebeurt snel en volledig, afhankelijk van de galenische formulering. Hydrolyse van het acetylresidu afkomstig van acetylsalicylzuur vindt zelfs in zekere mate plaats tijdens passage langs de gastro-intestinale mucosa. De maximale plasmaconcentratie wordt na 10 - 20 minuten (acetylsalicylzuur) of na 0,3 – 2 uur (totaal salicylaat) bereikt.
Na toediening van een eenmalige dosis heeft voedsel geen effect op de totale geneesmiddelblootstelling, maar het heeft wel tot gevolg dat de tijdsduur tot het bereiken van de maximumconcentratie (T_{max}) van acetylsalicylzuur toeneemt met 1,1 uur, en de C_{max} daalt met circa 42%.

De eliminatiekinetiek van salicylzuur is grotendeels afhankelijk van de dosering aangezien het vermogen om salicylzuur te metaboliseren, beperkt is (de eliminatiehalfwaardetijd schommelt tussen 2 en 30 uur).

De eliminatiehalfwaardetijd van acetylsalicylzuur bedraagt slechts enkele minuten, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur 2 uur bedraagt na toediening van 0,5 g acetylsalicylzuur, 4 uur na toediening van 1 g, en stijgt tot 20 uur na een enkele dosis van 5 g.

De plasma-eiwitbinding bij de mens is afhankelijk van de concentratie, met gerapporteerde waarden die variëren van 49% tot meer dan 70% (acetylsalicylzuur) en 66% tot 98% (salicylzuur). Salicylzuur is meetbaar in liquor cerebrospinalis en synoviaal vocht na toediening van acetylsalicylzuur. Salicylzuur passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

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 toe met de toegediende atorvastatinedosis. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95% tot 99% ten opzichte van de orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-passmetabolisme in de lever.
Na toediening van een eenmalige dosis heeft voedsel geen effect op de totale geneesmiddelblootstelling, maar het heeft wel tot gevolg dat de tijdsduur tot het bereiken van de maximumconcentratie (T_{max}) van atorvastatine toeneemt met 1,7 uur, en de C_{max} daalt met circa 47%.

Distributie:
Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 l. Atorvastatine is voor ≥98% aan plasma-eiwitten gebonden.

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 paragehydroxylateerde 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 circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur wegens de bijdrage van de actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend 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 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale populaties:
Ouderen: De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten zijn hoger bij gezonde ouderen dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar waren met de effecten bij jongere patiëntenpopulaties.

Pediatrische patiënten: In een open-label onderzoek van 8 weken werden Tanner stadium 1 (n=15) en Tanner stadium ≥2 (n=24) pediatrische patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥4 mmol/L eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van de atorvastatine kauwtabletten of met 10 of 20 mg van de atorvastatine filmomhulde tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante co-variabele in het atorvastatine populatie-PK-model. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische patiënten bleek gelijkaardig met die van volwassenen wanneer allometrisch via lichaamsgewicht bepaald. Consistente verminderingen van LDL-C en totaal –C werden opgemerkt in het blootstellingsbereik van atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine.

Geslacht: De concentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (vrouwen: ongeveer 20% hoger voor C_{max} en ongeveer 10% lager voor AUC). Deze verschillen waren klinisch niet-significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie: Nieraandoeningen hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en zijn actieve metabolieten.

Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten zijn uitermate verhoogd (ongeveer 16 maal voor C_{max} en ongeveer 11 maal voor AUC) bij patiënten met een chronische alcoholische leveraandoening (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) werd 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.

Ramipril

Absorptie:
Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden binnen één uur bereikt. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%.
Na toediening van een eenmalige dosis neemt onder invloed van voedsel de gemiddelde AUC af met 26%, de tijdsduur tot het bereiken van de maximumconcentratie (T_{max}) van ramipril neemt toe met 1,2 uur, en de C_{max} neemt af met circa 69%. Het effect van voedsel op de AUC en C_{max} van ramipril wordt niet klinisch relevant geacht.

De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden 2-4 uur na de inname van ramipril bereikt. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke dosering ramipril worden rond de vierde dag van de behandeling bereikt.

Distributie:
De serum-eiwitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73% en die van ramiprilaat ongeveer 56%.
Metabolisme:
Ramipril wordt bijna volledig gemetaboliseerd tot ramiprilaat, en tot de diketopiperazine-ester, het diketopiperazinezuur, en de glucuroniden van ramipril en ramiprilaat.

Eliminatie:
De excretie van ramipril gebeurt voornamelijk via de nieren.

De plasmaconcentraties van ramiprilaat nemen af op polyfasische wijze. Omwille van zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en zijn trage dissociatie van het enzym, toont ramiprilaat een verlengde terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties.

Na eenmaal daagse multipele doseringen van ramipril, bedraagt de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaatconcentraties 13-17 uur voor doseringen van 5-10 mg en langer voor lagere doseringen van 1,25-2,5 mg. Dit verschil is gerelateerd aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden.

Een enkelvoudige orale dosis ramipril gaf aanleiding tot een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metaboliet in de moedermelk. Maar het effect van multipele doseringen is onbekend.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2): De renale excretie van ramiprilaat is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, en de renale klaring van ramiprilaat is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ramiprilaat, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2): Bij patiënten met leverfunctiestoornissen was het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van leveresterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen niet-klinische veiligheidsonderzoeken zijn uitgevoerd met de actieve stoffen in combinatie.

Acetylsalicylzuur

Het preklinisch veiligheidsprofiel van acetylsalicylzuur is goed gedocumenteerd. Bij dieronderzoek is niet vastgesteld dat salicylaten orgaanschade veroorzaken, met uitzondering van nierschade bij hoge doseringen.

Er is uitgebreid *in vitro* en *in vivo* onderzoek uitgevoerd naar mogelijke mutagene effecten van acetylsalicylzuur. De resultaten wijzen in het algemeen niet op een vermoeden van mutagene effecten. Hetzelfde geldt voor onderzoek naar mogelijke carcinogene effecten.

In dieronderzoek zijn voor verscheidene species teratogene effecten van salicylaten gerapporteerd. Bij nakomelingen die vóór de geboorte werden blootgesteld, werden een verstoorde innesteling, embryo- en foetotoxische effecten en een verminderd leervermogen beschreven.

Atorvastatine

Atorvastatine had geen mutageen of clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotesten en 1 in-vivoassay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6-11 maal de $AUC_{0\text{-}24uur}$ die bij mensen met de hoogst aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

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

Ramipril

De orale toediening van ramipril bleek geen acute toxiciteit te veroorzaken bij knaagdieren en honden. Onderzoek naar chronische orale toediening is uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Bij deze 3 species werden er aanwijzingen gevonden van plasma-elektrolytenverschuivingen en veranderingen in het bloedbeeld.

Als een teken van de farmacodynamische activiteit van ramipril werd een uitgesproken vergroting van het juxtaglomerulair apparaat waargenomen bij honden en apen vanaf dagdoses van 250 mg/kg/dag. Ratten, honden en apen verdroegen dagdoses van respectievelijk 2, 2,5 en 8 mg/kg/dag zonder schadelijke effecten. Er werd irreversible schade waargenomen in de nieren van jonge ratten die een enkele dosis ramipril werden toegediend.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten, konijnen en apen bracht geen teratogene eigenschappen aan het licht. De fertiliteit was niet verstoord bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten. De toediening van ramipril aan vrouwelijke ratten tijdens de foetale periode en de lactatie gaf aanleiding tot irreversibele nierschade (dilatatie van het nierbekken) bij de nakomelingen met dagdoseringen van 50 mg/kg lichaamsgewicht of hoger.

Uitgebreide mutageniteitstesten die gebruik maakten van verschillende testsystemen, leverden geen aanwijzingen dat ramipril mutagene of genotoxische eigenschappen bezit. Langdurige carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten gaven geen bewijs voor een carcinogeen effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg harde capsules:
Kern
Microkristallijne cellulose (E460)
Talk (E553)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Lactosemonohydraat
Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)
Calciumcarbonaat (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbaat 80 (E433)
Crospovidon (type A)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat
Hypromellose (E464)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)
Lecithine (soja) (E322)
Xanthaangom (E415)
Hypromellose (E464)
Triethylcitraat (E1505)
Povidon
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Capsuleomhulsel:
Gelatine (E441)
Titaandioxide(E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Schellakglazuur
IJzeroxide zwart (E 172)

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg harde capsules:
Kern
Microkristallijne cellulose (E460)
Talk (E553)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Lactosemonohydraat
Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)
Calciumcarbonaat (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbaat 80 (E433)
Crospovidon (type A)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

Hypromellose (E464)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)
Lecithine (soja) (E322)
Xanthaangom (E415)
Hypromellose (E464)
Triethylcitraat (E1505)
Povidon
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Capsuleomhulsel:
Gelatine (E441)
Titaandioxide(E171)
Zwart ijzeroxide(E172)
Rood ijzeroxide(E172)
Schellakglazuur
IJzeroxide zwart (E 172)

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg harde capsules
Kern
Microkristallijne cellulose (E460)
Talk (E553)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Lactosemonohydraat
Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)
Calciumcarbonaat (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polysorbaat 80 (E433)
Crospovidon (type A)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat
Hypromellose (E464)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)
Lecithine (soja) (E322)
Xanthaangom (E415)
Hypromellose (E464)
Triethylcitraat(E1505)
Povidon
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Capsuleomhulsel:
Gelatine (E441)
Titaandioxide(E171)
Zwart ijzeroxide (E172)
Schellakglazuur
IJzeroxide zwart (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister (OPA/PVC/aluminium): 7, 14, 28, 56, 84 of 98 harde capsules in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
Spanje

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

BE469555
BE469546
BE469637

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

10-02-2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2024.
Goedkeuringsdatum FAGG : 09/2026