

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Exforge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Exforge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Exforge tabletten bevatten twee stoffen, amlodipine en valsartan. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” wordt genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” wordt genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II. Dit betekent dat beide stoffen helpen voorkomen dat de bloedvaten samentrekken. Als gevolg hiervan, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Exforge wordt gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle gehouden kan worden met uitsluitend amlodipine of valsartan.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor amlodipine of voor elke andere calciumkanaalblokker. Dit kan jeuk, roodheid van de huid of moeilijkheden om te ademen veroorzaken.
- U bent allergisch voor valsartan of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt allergisch te kunnen zijn, zeg het uw arts alvorens Exforge in te nemen.
- U heeft ooit ernstige leveraandoeningen of galaandoeningen gehad, zoals levercirrose of cholestase.
- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Het is ook beter om Exforge vroeg tijdens de zwangerschap te vermijden, zie rubriek Zwangerschap).

- U heeft erg lage bloeddruk (hypotensie).
- U heeft vernauwing van de aortaklep (aortastenose) of cardiogene shock (een toestand waarbij uw hart het lichaam niet van voldoende bloed kan voorzien).
- U lijdt aan hartfalen na een hartaanval.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als een van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Exforge dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u misselijk of ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u lever- of nieraandoeningen heeft.
- als u een niertransplantatie heeft gehad of als u verteld is dat u een vernauwing van de nierslagaders heeft.
- als u een aandoening heeft van de bijnier, ook “primair hyperaldosteronisme” genoemd.
- als u te maken heeft gehad met hartfalen of als u een hartaanval heeft gehad. Volg nauwkeurig de aanbevelingen van uw arts voor de startdosis. Het is mogelijk dat uw arts ook uw nierfunctie controleert.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta of mitralis stenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u last heeft gehad van zwelling, vooral van het aangezicht en de keel, wanneer u andere geneesmiddelen neemt (inclusief zogenaamde angiotensin-converting-enzyme-remmers of ACE-remmers). Wanneer u deze symptomen krijgt, moet u stoppen met de inname van Exforge en onmiddellijk uw arts raadplegen. U mag Exforge dan nooit meer innemen.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een ACE-remmer (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft.
 - aliskiren.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

Als een van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Exforge inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Exforge bij kinderen en adolescenten wordt afgeraden (jonger dan 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Exforge nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van een van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de hieronder vermelde geneesmiddelen:

- ACE-remmers of aliskiren (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”);
- diuretica (een geneesmiddel dat “plastablet” wordt genoemd en dat uw hoeveelheid urine verhoogt);
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen;
- bepaalde soorten pijnstillers die niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) of

- selectieve cyclooxygenase-2 remmers (COX-2 remmers) worden genoemd. Het is mogelijk dat uw arts uw nierfunctie controleert;
- anticonvulsiemiddelen (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
 - Sint-Janskruid;
 - nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
 - geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
 - geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
 - geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals rifampicine, erytromycine, claritromycine, talitromycine);
 - verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
 - simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
 - dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
 - geneesmiddelen gebruikt om te beschermen tegen afstoting van transplantaten (ciclosporine).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Personen die Exforge innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken. Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Exforge kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Exforge voordat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Exforge. Exforge wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap (eerste 3 maanden) en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding. Er is gebleken dat amlodipine in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kan komen. Een behandeling met Exforge voor moeders die borstvoeding geven is niet aanbevolen, en uw arts kan voor u een andere behandeling kiezen als u wenst borstvoeding te geven, vooral als uw baby pasgeboren is, of te vroeg geboren werd.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Als u niet zeker weet hoe groot die invloed zal zijn, bestuur dan geen voertuigen of machines en onderneem geen activiteiten die concentratie vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosis van Exforge is één tablet per dag.

- Het wordt aangeraden om uw geneesmiddel iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Neem de tabletten in met een glas water.
- U kunt Exforge met of zonder voedsel innemen. Neem Exforge niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Exforge en oudere personen (leeftijd van 65 jaar of meer)

Uw arts dient voorzichtig te zijn als hij uw dosis verhoogt.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten van Exforge heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u vergeten bent dit geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Neem dan uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Exforge kan uw aandoening erger worden. Stop niet met de inname van dit geneesmiddel tenzij uw arts u dit zegt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en kunnen onmiddellijke medische verzorging vereisen:

Een aantal patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*kan bij 1 op 1.000 personen voorkomen*). **Als u het volgende overkomt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts:**

Een allergische reactie met symptomen zoals uitslag, jeuk, zwelling van gezicht of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk (gevoel van flauwte, duizeligheid).

Andere mogelijke bijwerkingen van Exforge:

Vaak (kan bij 1 op 10 personen voorkomen): Influenza (griep); verstopte neus, keelpijn en ongemak bij het slikken; hoofdpijn; zwelling van armen, handen, benen, enkels of voeten; vermoeidheid; asthenie (zwakte); roodheid en warm gevoel in het gezicht en/of nek.

Soms (kan bij 1 op 100 personen voorkomen): Duizeligheid; misselijkheid en pijn in de buik; droge mond; slaperigheid, tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten; draaierigheid; snelle hartslag met hartkloppingen; duizeligheid bij het rechtstaan; hoesten; diarree; constipatie; huiduitslag, roodheid van de huid; zwelling van de gewrichten, rugpijn; pijn in de gewrichten.

Zelden (kan bij 1 op 1.000 personen voorkomen): Beangstigend gevoel; gefluit in de oren (tinnitus); flauwvallen; meer urineren dan normaal of heel erge drang om te urineren; geen erectie kunnen krijgen of behouden; zwaar gevoel; lage bloeddruk met symptomen als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd; overmatig zweten, uitslag over het hele lichaam; jeuk; spierkrampen.

Als er bij u een bijwerking optreedt die u als ernstig ervaart, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen gemeld met uitsluitend amlodipine of valsartan die niet werden waargenomen met Exforge of die vaker werden waargenomen met Exforge.

Amlodipine

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u na het innemen van dit geneesmiddel last krijgt van een van de volgende zeer zeldzame, ernstige bijwerkingen:

- Plotselinge piepende ademhaling, pijn op de borst, kortademigheid of ademhalingsproblemen.
- Opgezwollen oogleden, gezicht of lippen.
- Opgezwollen tong en keel met daardoor ernstige problemen bij de ademhaling.
- Ernstige huidreacties zoals intense huiduitslag, netelroos, rood wordende huid over het gehele lichaam, ernstige jeuk, blaarvorming, loslaten en opzwellen van de huid, ontsteking van slijmvliezen (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse) of andere allergische reacties.
- Hartaanval, afwijkende hartslag.
- Ontsteking van de alvleesklier die kan leiden tot ernstige buik- en rugpijn, waarbij u zich zeer onwel voelt.

De volgende bijwerkingen werden gemeld. Als u last heeft van een van deze bijwerkingen of als ze langer dan een week aanhouden, neem dan contact op met uw arts.

Vaak (kan bij 1 op 10 personen voorkomen): Duizeligheid, slaperigheid; hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag); overmatig blozen, zwelling van de enkel (oedeem); buikpijn, misselijkheid.

Soms (kan bij 1 op 100 personen voorkomen): Stemningsveranderingen, angstgevoelens, depressie, slapeloosheid, beving, afwijkingen in de smaakbeleving, flauwvallen, verlies van pijngevoel; verstoord gezichtsvermogen, gezichtsstoornis, oorsuizen; lage bloeddruk; niezen/loopneus veroorzaakt door ontsteking van de binnenwand van de neus (rhinitis); problemen met de spijsvertering, braken (overgeven); haaruitval, toegenomen transpiratie, jeukende huid, huidverkleuring; aandoening bij het plassen, meer aandrang tot 's nachts plassen, vaker moeten plassen; onvermogen om een erectie te krijgen, ongemak aan of vergroting van de borsten bij mannen, pijn, zich niet goed voelen, spierpijn, spierkrampen; gewichtstoename of gewichtsafname.

Zelden (kan bij 1 op 1.000 personen voorkomen): Verwardheid.

Zeer zelden (kan bij 1 op 10.000 personen voorkomen): Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaging van bloedplaatjes die leidt tot ongebruikelijke blauwe plekken of snelle bloedingsneiging (schade aan rode bloedcellen); verhoogd suikergehalte in het bloed (hyperglykemie); opgezwollen tandvlees, opgezwollen buik (gastritis); abnormale leverfunctie, ontsteking van de lever (hepatitis), gele verkleuring van de huid (geelzucht), stijging van leverenzymen die van invloed kan zijn op bepaalde medische onderzoeken; verhoogde spierspanning; ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag, gevoeligheid voor licht; combinatie van stijfheid, trillingen en/of bewegingsaandoeningen.

Valsartan

Niet bekend (de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens): Een daling van het aantal rode bloedcellen, koorts, pijnlijke keel of mond door infecties; spontane bloeding of kneuzing; hoog kaliumgehalte in het bloed; afwijkende resultaten van levertesten; afname van de nierfuncties en ernstig afgenomen nierfuncties; zwelling van hoofdzakelijk het gezicht en keel; spierpijn; huiduitslag, paars-rode vlekken; koorts; jeuk; allergische reacties; huidaandoening met blaarvorming (teken van een aandoening genaamd bulleuze dermatitis).

Als er bij u een van deze bijwerkingen optreedt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Het melden van 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 [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blister.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de doos beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 80 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172).

Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 160 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172).

Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 10 mg amlodipine en 160 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Exforge eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Exforge 5 mg/80 mg tabletten zijn rond en donkergeel met “NVR” op de ene zijde en “NV” op de andere zijde.

Exforge 5 mg/160 mg tabletten zijn ovaal en donkergeel met “NVR” op de ene zijde en “ECE” op de andere zijde.

Exforge 10 mg/160 mg tabletten zijn ovaal en lichtgeel met “NVR” op de ene zijde en “UIC” op de andere zijde.

Exforge is beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 tabletten en in multiverpakkingen van 4 verpakkingen, die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten. Alle verpakkingen zijn verkrijgbaar met een standaard blisterverpakking, de verpakkingen met 56, 98 en 280 tabletten zijn eveneens verkrijgbaar met geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 976 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddelen die sartanen bevatten zijn belangrijke behandelingsopties voor ernstige of potentieel ernstige aandoeningen zoals hypertensie of bepaalde hart- of nierziekten. De werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen die sartanen bevatten bij deze indicaties zijn *op zich* bewezen en worden in deze verwijzing niet in twijfel getrokken. De belangrijkste kwesties van deze verwijzing betreffen de opsporing van verontreinigingen met *N*-nitrosamine (vooral NDMA en/of NDEA) in sartanen, het potentiële langetermijnrisico voor patiënten en maatregelen om deze verontreinigingen zoveel mogelijk te beperken.

Nitrosaminen zijn chemisch eenvoudige moleculen die in farmaceutische productiefasen kunnen worden gevormd wanneer er secundaire (of tertiaire) aminen en nitrieten aanwezig zijn, gewoonlijk in zure omstandigheden. Dit is de achtergrond van de huidige verwijzingsprocedure. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat nitrosaminen ook in diverse andere situaties, waaronder in biologische processen, kunnen worden gevormd.

NDMA en NDEA zijn twee van de meest krachtige mutagene carcinogenen die bekend zijn. Zodra het probleem van de verontreiniging met nitrosamine bekend werd, hebben de bevoegde autoriteiten in de hele EU onmiddellijk voorzorgsmaatregelen getroffen, zoals het terugroepen van de desbetreffende partijen van apotheken. Aanvankelijk was dit alleen nodig voor API's die valsartan bevatten van slechts enkele fabrikanten, maar later ook voor enkele andere sartanen met een tetrazoolring.

Beoordeling van een bovenmatig risico op kanker

Het effect van NDMA en NDEA op de gezondheid van de mens wordt momenteel alleen geëxtrapoleerd uit dierproeven. Aangezien de in deze onderzoeken beschreven mechanismen voor DNA-beschadiging ook relevant zijn voor mensen en de in-vitrogegevens van menselijke cellen niet significant anders zijn dan die van dierlijke cellen, is het echter verstandig te veronderstellen dat bij dieren waargenomen effecten na blootstelling aan voldoende grote hoeveelheden van deze nitrosaminen ook bij mensen kunnen optreden.

In enkele geneesmiddelen die sartanen bevatten zijn naast NDMA en NDEA ook andere *N*-nitrosaminen aangetroffen. De risico's die voortvloeien uit meervoudige blootstelling worden geacht zich bij patiënten op te stapelen aangezien mutagene carcinogenen momenteel worden beschouwd als summatietoxinen.

In het richtsnoer ICH M7(R1) worden de beginselen uiteengezet voor de bepaling van grenswaarden voor mutagene / DNA-actieve onzuiverheden. De bepaling van een aanvaardbare inname (AI) is gebaseerd op extrapolatie van het carcinogene risico afkomstig van carcinogeniteitsgegevens bij knaagdieren, als de dosis die leidt tot één geval van kanker op 100 000 personen die gedurende hun hele leven aan de onzuiverheid worden blootgesteld. *N*-nitrosaminen maken in dit richtsnoer deel uit van een groep verbindingen in een zogenoemd zorgwekkend cohort („cohort of concern”). Om deze redenen moeten *N*-nitrosamine-onzuiverheden in farmaceutische producten, zoals sartanen bedoeld voor langdurig gebruik, zo veel mogelijk worden beperkt.

Een volledige risicobeoordeling voor patiënten die eerder werden blootgesteld aan NDMA- en/of NDEA-onzuiverheden in sartanen, in het bijzonder valsartan dat de hoogste verontreiniging met nitrosamine bleek te bevatten, is niet mogelijk omdat de werkelijke mate van blootstelling van patiënten onbekend is. Voor een individuele risicobeoordeling zouden gegevens nodig zijn over de specifieke geneesmiddelen en partijen die iedere afzonderlijke patiënt heeft gebruikt. De risicobeoordeling is dus gebaseerd op een potentieel worstcasescenario, namelijk een gedeeltelijk gecombineerde blootstelling aan de hoogste concentraties NDEA gedurende vier jaar (2011 – 2015) en NDMA gedurende zes jaar (2012 – 2018) gemeld bij gebruik van een sartaan, wat bij extrapolatie van de beschikbare gegevens van onderzoek bij ratten overeenkomstig ICH M7(R1) resulteert in een cumulatief theoretisch bovenmatig risico op kanker van 29,5: 100 000 of 1:3 390 (0,029%). Ten

opzichte van het levenslange risico op kanker bij de Europese bevolking van ongeveer 50% wordt dit extra risico als zeer gering beschouwd.

Overwegingen over controle van blootgestelde patiënten

Het hierboven vermelde zeer geringe theoretische risico moet worden afgewogen tegen de risico's van potentiële maatregelen om patiënten te controleren, zoals colonoscopie of gastroscopie, die hoger kunnen zijn dan het theoretische bovenmatige risico op kanker. Uit een recente beoordeling kwam bijvoorbeeld naar voren dat bij een colonoscopie-screening het geschatte risico op perforatie 4 op 10 000 (95% betrouwbaarheidsinterval, 2-5) en op ernstige hemorragie 8 op 10 000 (95% betrouwbaarheidsinterval, 5-14) is. Daarnaast werd vastgesteld dat toenemende leeftijd, comorbiditeit en het gebruik van anticoagulantia sterk geassocieerd zijn met zowel gastro-intestinale als niet-gastro-intestinale complicaties. Bovendien is tot dusver nog niet voldoende duidelijk wat bij mensen de doelorganen van NDMA/NDEA-toxiciteit zijn.

Om deze redenen kon het CHMP geen methoden voor de screening van kanker vaststellen waar patiënten baat bij zouden hebben.

Maatregelen om het risico te beperken

Waar nodig zijn passende regelgevende maatregelen genomen (zoals quarantaine of terugroeping van partijen).

Er zijn aanvullende maatregelen nodig om herhaling van een dergelijke verontreiniging tot een minimum te beperken.

Op basis van alle beschikbare gegevens verlangt het CHMP het volgende:

1. verplichte risicobeoordelingen voor de productieprocessen van de werkzame stoffen om het theoretische risico op de vorming van en verontreiniging met *N*-nitrosamine te beoordelen;
2. waar nodig een zodanige wijziging in de productieprocessen dat de verontreiniging zoveel mogelijk wordt beperkt;
3. uitvoering van een controlestrategie voor opsporing van en controle op *N*-nitrosamine-onzuiverheden in de API (of tussentijds, indien gerechtvaardigd).

Het CHMP was met name van mening dat de NDMA- en NDEA-grenswaarden zo laag als technisch mogelijk is zouden moeten zijn. In dit verband zou een kwantificeringslimiet van 0,03 ppm voor NDMA en NDEA op basis van de beschikbare gegevens over analysemethoden haalbaar zijn. Deze limiet wordt een voldoende robuuste drempel voor API's geacht die technisch haalbaar is. In vergelijking met de dagelijkse innameniveaus die zijn berekend op basis van ICH M7(R1) met gebruikmaking van niet-klinische toxicologie, is het mogelijk aanvullende veiligheidsfactoren te genereren die voor NDMA variëren van 2,73-27,3 en voor NDEA van 10,0-100, door 0,03 ppm te definiëren als de gemeenschappelijke technische streefgrens voor NDEA en NDMA in API's die tetrazoolsartaan bevatten. Het onderliggende concept van de voorgestelde aanpak is om de hoeveelheid *N*-nitrosamine-onzuiverheden zo laag mogelijk te houden, ongeacht het soort sartaan of de dosis.

De grenswaarde van 0,03 ppm voor NDMA en NDEA zal afdwingbaar zijn na een overgangsperiode van twee jaar vanaf de kennisgeving van het besluit van de Commissie. Gedurende deze periode worden de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de fabrikanten verzocht relevante wijzigingen in de productieprocessen van de werkzame stoffen aan te brengen, passende analysemethoden te ontwikkelen en te zorgen voor voldoende aanbod van deze essentiële geneesmiddelen op de markt. Om deze onzuiverheden in de tussentijd tot een aanvaardbaar niveau te kunnen beperken, wordt met gebruikmaking van toxicologische gegevens

overeenkomstig de beginselen in ICH M7(R1) een tussentijdse grenswaarde vastgesteld op basis van de dagelijkse inname. Deze tussentijdse grenswaarden zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis die in de EU voor elk van de sartanen is toegestaan en variëren derhalve, zoals in de onderstaande tabel wordt aangegeven:

Werkzame stof	Maximale dagelijkse dosis (mg)	NDEA Grenswaarde in ppm in API	NDMA Grenswaarde in ppm in API
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Candesartan	32	0,820	3,000

Indien NDMA en NDEA tegelijkertijd in een API-partij worden aangetroffen, moet dit ertoe leiden dat de desbetreffende partij wordt geweigerd, aangezien een gecombineerde verontreiniging zou leiden tot een gecombineerd risico, dat mogelijk hoger is dan één extra geval van kanker op 100 000 personen.

Hoewel de maatregelen zijn gericht op NDMA en NDEA, moeten de in deze procedure gehanteerde beginselen in termen van toxicologische beoordeling, controlestrategie en wijzigingen in de productieprocessen voor werkzame stoffen naar analogie worden toegepast op andere nitrosaminen.

Indien andere nitrosaminen worden aangetroffen, moet dit onmiddellijk worden gemeld aan de bevoegde autoriteiten, samen met een toxicologische beoordeling van de onzuiverheid, een klinische beoordeling van de blootgestelde patiënten, een analyse van de onderliggende oorzaak en een plan met corrigerende maatregelen (bijvoorbeeld wijzigingen in het productieproces).

Over het geheel genomen en rekening houdend met de beschikbare gegevens die in het kader van deze procedure zijn beoordeeld, blijft de baten-risicoverhouding gunstig voor geneesmiddelen die een sartaan met een tetrazoolring bevatten, mits aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor producten die sartanen met een tetrazoolgroep bevatten (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan en valsartan) in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft gegevens over de kwaliteit van de productieprocessen van sartanen met een tetrazoolgroep alsook analytische gegevens, waaronder testresultaten en beschikbare methoden, en toxicologische gegevens die beschikbaar zijn voor de N-nitrosaminen die in sommige van deze producten zijn aangetroffen, beoordeeld. Het CHMP heeft ook een risicobeoordeling uitgevoerd voor patiënten die eerder aan NDMA en NDEA in sartanen werden blootgesteld en heeft de dagelijkse innameniveaus berekend op basis van de beginselen van ICH M7(R1), die in verband worden gebracht met een extra levenslang risico van 1 op de 100 000 patiënten.
- Op basis van de analyse van potentiële onderliggende oorzaken was het CHMP van mening dat alle vergunninghouders een risicobeoordeling moeten uitvoeren van de productieprocessen die voor de API's in hun eindproducten zijn gehanteerd om het risico van de vorming en verontreiniging van N-nitrosamine te beoordelen.

- Een overgangperiode van twee jaar wordt aanvaardbaar geacht om de productieprocessen zodanig te wijzigen dat syntheses tot stand komen waarbij geen N-nitrosaminen worden gevormd, om analysemethoden voor de controlestrategie in te voeren en om producttekorten te voorkomen.
- Gedurende deze overgangperiode moeten NDMA- en NDEA-onzuiverheden in de API worden beperkt tot grenswaarden die op basis van de beginselen van ICH M7(R1) met gebruikmaking van gevalideerde tests worden berekend.
- Na de overgangperiode moet een grenswaarde voor NDMA en NDEA van maximaal 0,03 ppm worden toegepast, wat een weerspiegeling is van het laagste kwantificeerbare niveau op basis van de beschikbare analysemethoden.
- Indien andere N-nitrosaminen worden aangetroffen, moet dit onmiddellijk worden gemeld aan de bevoegde autoriteiten, samen met een toxicologische beoordeling van de onzuiverheid, een klinische beoordeling voor de blootgestelde patiënten, een analyse van de onderliggende oorzaak en een plan met corrigerende maatregelen.
- Het CHMP kon geen methoden voor de screening van kanker vaststellen, gezien de onzekerheid over het doelorgaan of de doelorganen van de NDMA/NDEA-toxiciteit bij mensen en de risico's van maatregelen om patiënten te controleren, zoals colonoscopie of gastroscopie, die hoger kunnen zijn dan het theoretische bovenmatige risico op kanker.

Advies van het CHMP

Het CHMP is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van producten die candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan of valsartan bevatten, gunstig blijft onder de hierboven beschreven voorwaarden.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan of valsartan bevatten.