



Farmacokinetiek en dynamiek

Het toepassen van informatie uit het
farmacotherapeutisch kompas



Wie schrijft het Kompas?

Farmacotherapeutisch Kompas

VWS

Deuken

Geneesmiddelen

Geneesmiddelgroepen

Indicaties

ZI

Verzekeraars

Geneesmiddelgroep of indicatie

Zoek

Wat is de bron?

MS medicijn Zinbryta zal van de markt worden gehaald

5 maart 2018

Het medicijn Zinbryta (daclizumab) dat wordt toegepast bij de behandeling van multiple sclerose (MS) zal door fabrikant Biogen vrijwillig in heel Europa van de markt worden gehaald. Dit omdat er aanwijzingen zijn dat dit medicijn

Deuk na injectie triamcinolonacetonide

5 maart 2018

Bijwerkingencentrum Lareb ontving dertien meldingen van deuken in de huid na injectie met Triamcinolonacetonide. De injecties werden op verschillende plaatsen gegeven zoals de bovenarm, het bovenbeen of de bil.

E-learningcursus 'Hoe haal ik meer uit het FK'

21 februari 2018

Als u de mogelijkheden van het FK beter wilt benutten, dan kunt u nu gebruikmaken van een gratis e-learningcursus.

[Lees verder >](#)

Oproep deelnemers pilot belangrijke actuele geneesmiddelinformatie

11 januari 2018

Artsen en apothekers gevraagd. Belangrijke actuele geneesmiddelinformatie per e-mail ontvangen.

Bron: G5

Geneesmiddeleninformatiebank

Vind geneesmiddel

Uitgebreid zoeken ▼

In de CBG Geneesmiddeleninformatiebank vindt u de officiële informatie over alle geneesmiddelen die in Nederland zijn toegelaten, zoals de wetenschappelijke productinformatie, het openbare beoordelingsrapport en de patiëntenbijsluiter.

De Geneesmiddeleninformatiebank wordt wekelijks bijgewerkt, en toont de situatie van 2 weken daarvoor. De laatste update is van **07-03-2018**.

www.Geneesmiddeleninformatiebank.nl

Waar gaan we het over hebben?

Basisbegrippen vanuit het Kompas:

Opname, metabolisme en eliminatie

Patiëntkarakteristieken

- Nierfunctiestoornis
- Leverfunctiestoornis

Invloed comedicatie

- Interacties
 - Dynamische
 - Kinetische

5 Vragen vanuit de dagelijkse praktijk

- Zelf beantwoorden adv kompas

Atorvastatine



atorvastatine

[statinen](#) | C10AA05

[Vergelijken](#) [Printen](#) [Mails](#)

Samenstelling

Atorvastatine (als Ca-zout-3-water) [Ⓜ]

Diverse fabrikanten

- Tablet, omhuld
- 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

Lipitor (als Ca-zout-3-water) [Ⓜ]

Pfizer bv

- Tablet, omhuld
- 10 mg, 20 mg, 40 mg
- Kauwtablet
- 10 mg, 20 mg

De kauwtabletten bevatten resp. 1,25 mg en 2,5 mg aspartaam, overeenkomend met 0,7 mg en 1,4 mg fenylalanine.

[Uitleg symbolen](#)

Advies

Bij de medicamenteuze verlaging van het cholesterolgehalte ter vermindering van het tienjaarsrisico van morbiditeit en mortaliteit door hart- en vaatziekten, verdient simvastatine de voorkeur, vanwege de gunstige balans tussen (kosten)effectiviteit en bijwerkingen. Bij onvoldoende effect kan overgestapt worden op atorvastatine of eventueel rosuvastatine.

Inhoudsopgave

- > [Samenstelling](#)
- > [Advies](#)
- > [Indicaties](#)
- > [Dosering](#)
- > [Bijwerkingen](#)
- > [Interacties](#)
- > [Zwangerschap](#)
- > [Lactatie](#)
- > [Contra-indicaties](#)
- > [Waarschuwingen en voorzorgen](#)
- > [Overdosering](#)
- > [Eigenschappen](#)
- > [Groepsinformatie](#)
- > [Kosten](#)
- > [Zie ook](#)

Atorvastatine

Dosering

⊕ Klap alles open

- ⊕ Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie:
- ⊕ Heterozygote familiale hypercholesterolemie:
- ⊕ Homozygote familiale hypercholesterolemie:
- ⊕ Preventie van hart- en vaataandoeningen:

Interacties



Bij combinatie met ciclosporine is de maximale dosis atorvastatine 10 mg/dag. Bij combinatie met boceprevir is de maximale dosis atorvastatine 20 mg/dag. Bij combinatie met andere middelen die de plasmaspiegel van atorvastatine kunnen verhogen, kan eveneens een lagere atorvastatinedosering of extra controle nodig zijn; zie hiervoor rubriek Interacties.

De dagelijkse dosis in één dosering op een willekeurig moment van de dag innemen. De kauwtablet kan worden gekauwd of geheel doorgeslikt met wat water (niet met grapefruitsap).

Atorvastatine

Bijwerkingen

Vaak (1-10%): Misselijkheid, obstipatie, flatulentie, diarree, dyspepsie. Hoofdpijn. Hyperglykemie. Allergische reacties. Nasofaryngitis, faryngolaryngeale pijn, neusbloedingen. Pijn in extremiteiten, rug, spieren en gewrichten, spierspasmen, zwelling in gewrichten.

Soms (0,1-1%): nachtmerries, slapeloosheid. Duizeligheid, paresthesie, hypesthesie, amnesie, smaakstoornissen, tinnitus, visusstoornissen. Alopecia, huiduitslag, jeuk, urticaria. Hepatitis, pancreatitis, buikpijn, braken, oprispingen. Vermoeide spieren, spierzwakte. Malaise, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, koorts. Hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie.

Zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie. Perifere neuropathie. Cholestase. Angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse). Myopathie, myositis, rabdomyolyse, peesaandoening (soms met ruptuur).

Zeer zelden (< 0,01%): anafylaxie, gehoorverlies, leverfalen, gynaecomastie.

Verder zijn gemeld: immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (tijdens of na behandeling met statinen). Gestoorde leverfunctie, meestal mild en voorbijgaand; bij 0,8% een reversibele stijging van serumtransaminasen groter dan driemaal de bovengrens van normaalwaarde (ULN). Toename creatinekinase in serum (bij 2,5% > 3×ULN, bij 0,4% > 10×ULN).

Bij een aantal statinen zijn nog gemeld: spierscheuring, seksuele disfunctie, depressie, diabetes mellitus (met name bij aanwezigheid van risicofactoren voor diabetes mellitus) en uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte (dyspneu, niet-productieve hoest, achteruitgang van de algehele gezondheid).

**Heel veel
bijwerkingen.**

**Wat is de bron
van deze
bijwerkingen?**

Atorvastatine

Interacties

Atorvastatine is een substraat voor CYP3A4 en voor transporteiwitten zoals OATP1B1. De kans op myopathie is groter bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 matig (erytromycine, diltiazem, amiodaron, verapamil, fluconazol) tot krachtig (ciclosporine, stiripentol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-
protease-remmers (o.a. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, saquinavir, fosamprenavir, boceprevir), claritromycine) remmen en de plasmaconcentratie verhogen; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rhabdomyolyse en nierfalen; combinatie vermijden of een lagere dosering atorvastatine overwegen onder adequate klinische controle van de patiënt.

Bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren rekening houden met een verlaagde atorvastatinespiegel.

Gebruik van grapefruitsap vermijden.

Bij comedatie met rifampicine beide middelen exact tegelijkertijd innemen vanwege CYP3A4-inductie en remming van het transporteiwit OATP1B1 door rifampicine; nauwkeurige controle van de werkzaamheid van atorvastatine is aangewezen.

Bij combinatie met systemisch fusidinezuur, de atorvastatine-behandeling bij voorkeur tijdelijk stopzetten gedurende de fusidinezuurbehandeling; 7 dagen na de laatste dosis van fusidinezuur atorvastatine herstarten. Vanwege melding van (fatale) rhabdomyolyse bij deze combinatie slechts in uitzonderlijke gevallen wel de combinatie met oraal fusidinezuur, onder strikt medisch toezicht, toepassen.

De kans op myopathie neemt eveneens toe bij gelijktijdig gebruik van fibraten, ezetimib of colchicine.

Bij gelijktijdig gebruik van middelen die transporteiwitten remmen, zoals ciclosporine, kan de atorvastatinespiegel toenemen met meer kans op myopathie.

CYP!?

Atorvastatine

Waarschuwingen en voorzorgen

Wees voorzichtig bij grote alcoholinname en/of een leveraandoening in de anamnese, vanwege meer kans op myopathie. Myopathie ontstaan door gebruik van HMG-coA-reductaseremmers kan in enkele gevallen overgaan in rhabdomyolyse en nierfalen, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bepaal de creatinekinase(CK)-waarden vóór start van de statine alleen bij een erfelijke spierafwijking in de (familie)anamnese of bij spiertoxiciteit bij eerder gebruik van statine of fibraat. Bepaling van de levertransaminasewaarden voorafgaand aan de therapie kan zinvol zijn bij alcoholmisbruik of bekende leverfunctiestoornis. Bepaal de CK- en transaminasewaarden tijdens de behandeling alleen in geval van verdenking van toxiciteit (bv. door langdurige interacties) of leverfalen en bij ernstige spierklachten (vooral indien gepaard met koorts en malaise). Verder de CK-spiegel bepalen bij genetische subpopulaties (genetisch polymorfisme in het gen dat het transporteiwit OATP1B1 codeert) en eventueel bij leeftijd > 70 jaar. Bij myopathie (CK > 10× ULN) of verdenking van myotoxiciteit de behandeling staken. Spierpijn kan ook voorkomen zonder verhoogde CK-waarden; de anamnese is belangrijker dan de bepaling. Adviseer iedere patiënt om bij onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk een arts te waarschuwen. Bij milde spierklachten zonder toxiciteit de statine (tijdelijk) staken of de dosering verlagen en na enkele weken de klachten evalueren; indien een relatie bestaat met de statinetherapie, een lagere dosering of eventueel een andere statine (fluvastatine ≤ 40 mg/dag, pravastatine ≤ 80 mg/dag of rosuvastatine ≤ 40 mg/dag) geven. Bij stijging van de levertransaminasewaarden > 3× ULN de behandeling staken en na normalisatie eventueel hervatten in een lagere dosering of overstappen op een ander statine. Onderbreek direct de behandeling bij optreden van ernstige leverschade, hyperbilirubinemie en/of geelzucht. Als geen andere oorzaak voor de leverschade gevonden wordt, de behandeling niet herstarten.

Veel leverwaarschuwingen

Atorvastatine

Eigenschappen

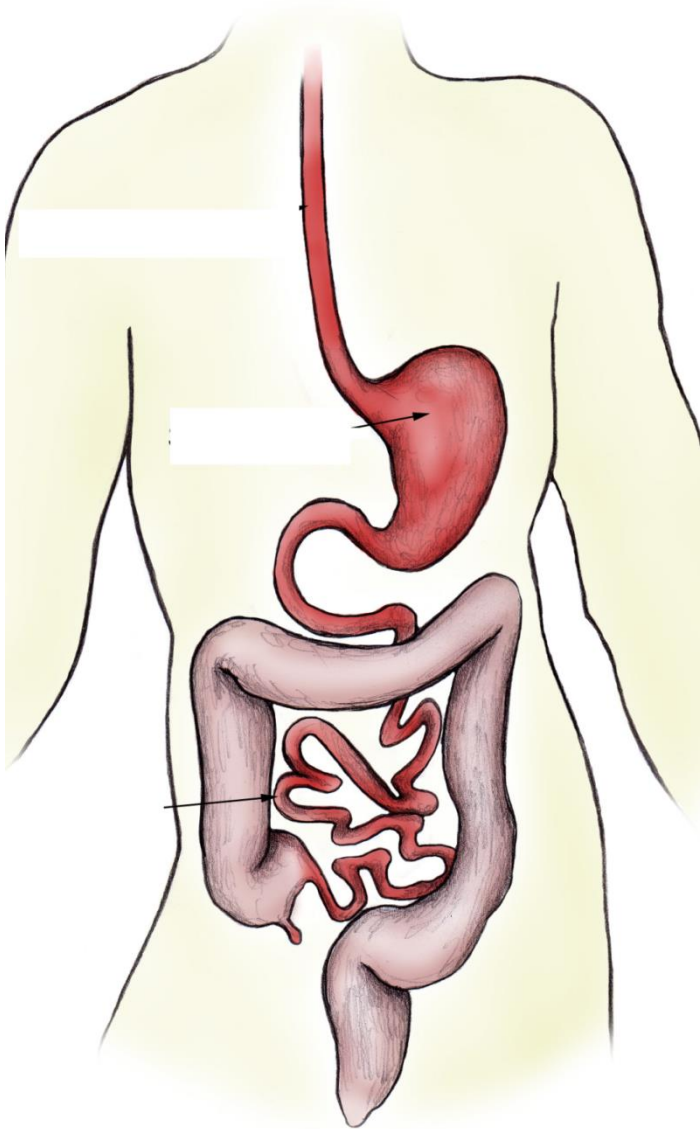
Statine (cholesterolsyntheseremmer). Het is een specifieke competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, een enzym dat een essentiële rol speelt bij de biosynthese van cholesterol. Remming van deze synthese heeft onder andere toename van het aantal LDL-receptoren in de lever tot gevolg; dit resulteert in verlaging van de LDL-cholesterolplasma-spiegel. Het verlaagt daarnaast apolipoproteïne B en triglyceriden en verhoogt in wisselende mate het HDL-cholesterol en apolipoproteïne A. Circa 70% van de activiteit wordt toegeschreven aan actieve metabolieten. Werking: binnen 2 weken, max. binnen 4 weken.

Kinetische gegevens

Resorptie	snel.
F	12% door presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of door first-pass-effect in de lever.
T_{max}	1–2 uur.
Eiwitbinding	≥ 98%.
V_d	ca. 5,4 l/kg.
Overig	De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten zijn bij chronische alcoholische leverziekten aanzienlijk verhoogd.
Metabolisering	door CYP3A4 tot actieve ortho- en paragehydroxy-leerde metabolieten en tot diverse β-oxidatiemetabolieten.
Eliminatie	vnl. via de lever.
T_{1/2el}	ca. 14 uur (atorvastatine), langer (actieve metabolieten).

Uitleg voor veel van bovenstaande!

Absorptie



Inname atorvastatine

Wanneer? Lege maag?

Zie [apotheek.nl](https://www.apotheek.nl)

Absorptie gegevens Kompas

Kinetische gegevens

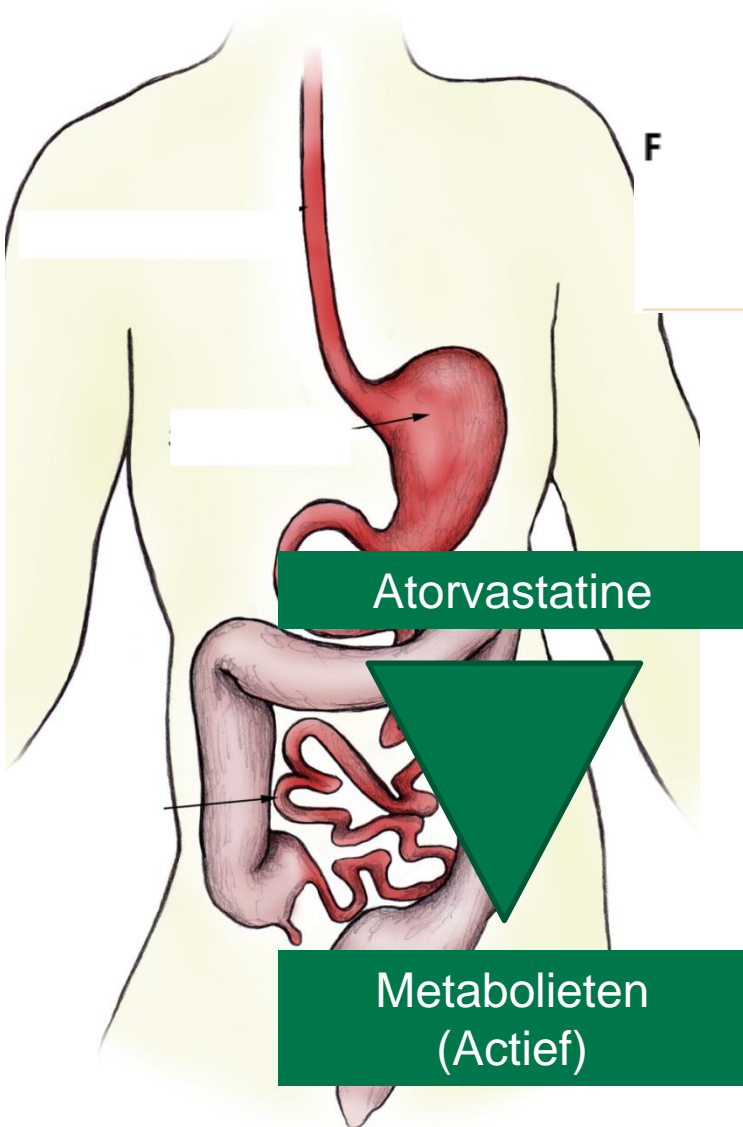
Resorptie	snel.
F	12% door presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of door first-pass-effect in de lever.
T _{max}	1-2 uur.

Wat is Resorptie?

Wat is F?

Wat is de T_{max}?

Absorptie



Klaring in darm

12% door presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of door first-pass-effect in de lever.

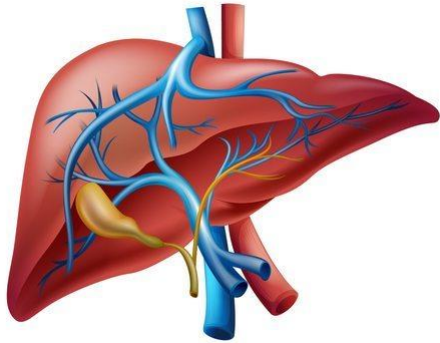
Wat is een gevolg van klaring in de GI?

Wat is de bekendste remmer van deze klaring?

First pass effect

Opname via poortader > Lever > afbraak > in systeem

Metabolisme en eliminatie



Atorvastatine

CYP
3A4

Metabolieten

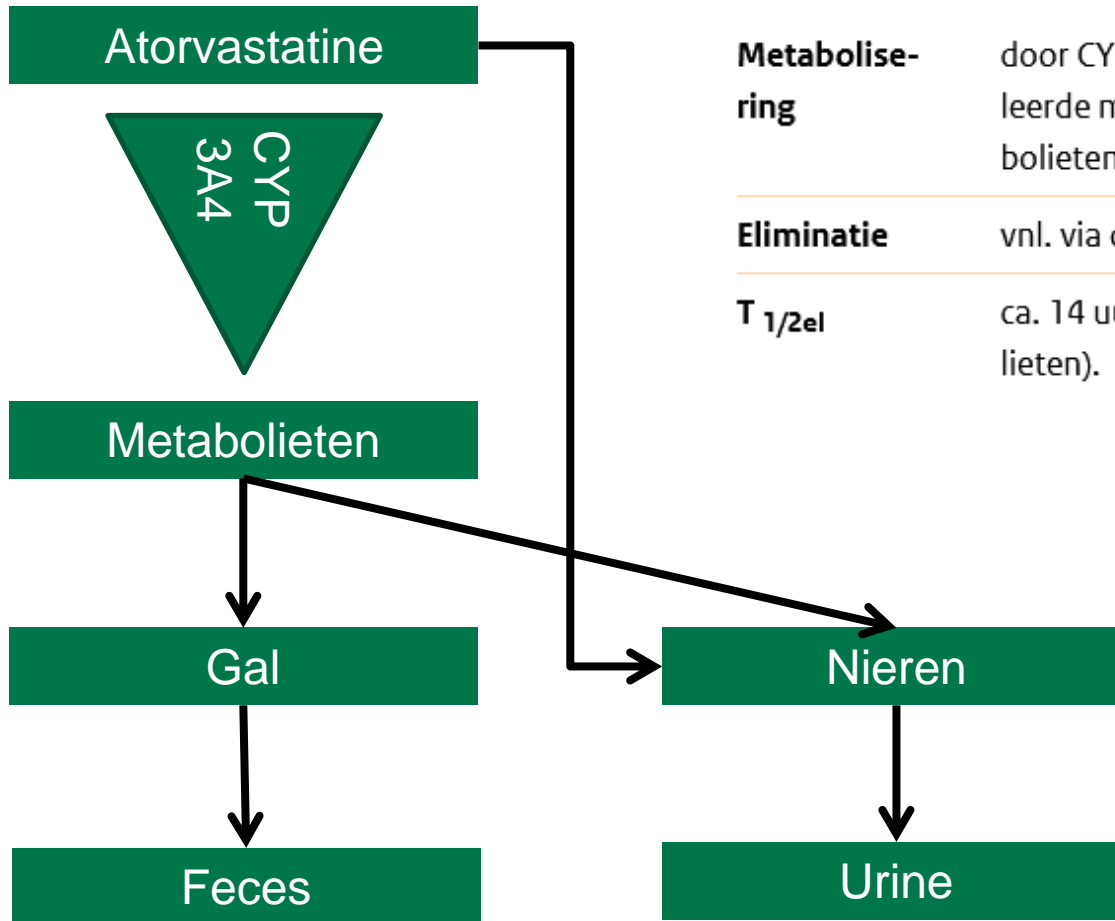
**Metabolise-
ring**

door CYP3A4 tot actieve ortho- en paragehydroxy-
leerde metabolieten en tot diverse β -oxidatiemeta-
bolieten.

Eliminatie

vnl. via de lever.

Metabolisme en eliminatie



**Metabolise-
ring**

door CYP3A4 tot actieve ortho- en paragehydroxy-
leerde metabolieten en tot diverse β -oxidatiemeta-
bolieten.

Eliminatie

vnl. via de lever.

T_{1/2el}

ca. 14 uur (atorvastatine), langer (actieve metabo-
lieten).

Metabolisme Interacties

Waarom?



Atorvastatine

CYP
3A4

Metabolieten

Atorvastatine is een substraat voor CYP3A4 en voor transporteiwitten zoals OATP1B1. De kans op myopathie is groter bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 matig (erytromycine, diltiazem, amiodaron, verapamil, fluconazol) tot krachtig (ciclosporine, stiripentol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers (o.a. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, saquinavir, fosamprenavir, boceprevir), claritromycine) remmen en de plasmaconcentratie verhogen; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rbdomyolyse en nierfalen; combinatie vermijden of een lagere dosering atorvastatine overwegen onder adequate klinische controle van de patiënt.

Bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren rekening houden met een verlaagde atorvastatinespiegel.



Waarom?

Gebruik van grapefruitsap vermijden.



Waarom?

Metabolisme Interacties

Atorvastatine

CYP
3A4

Metabolieten

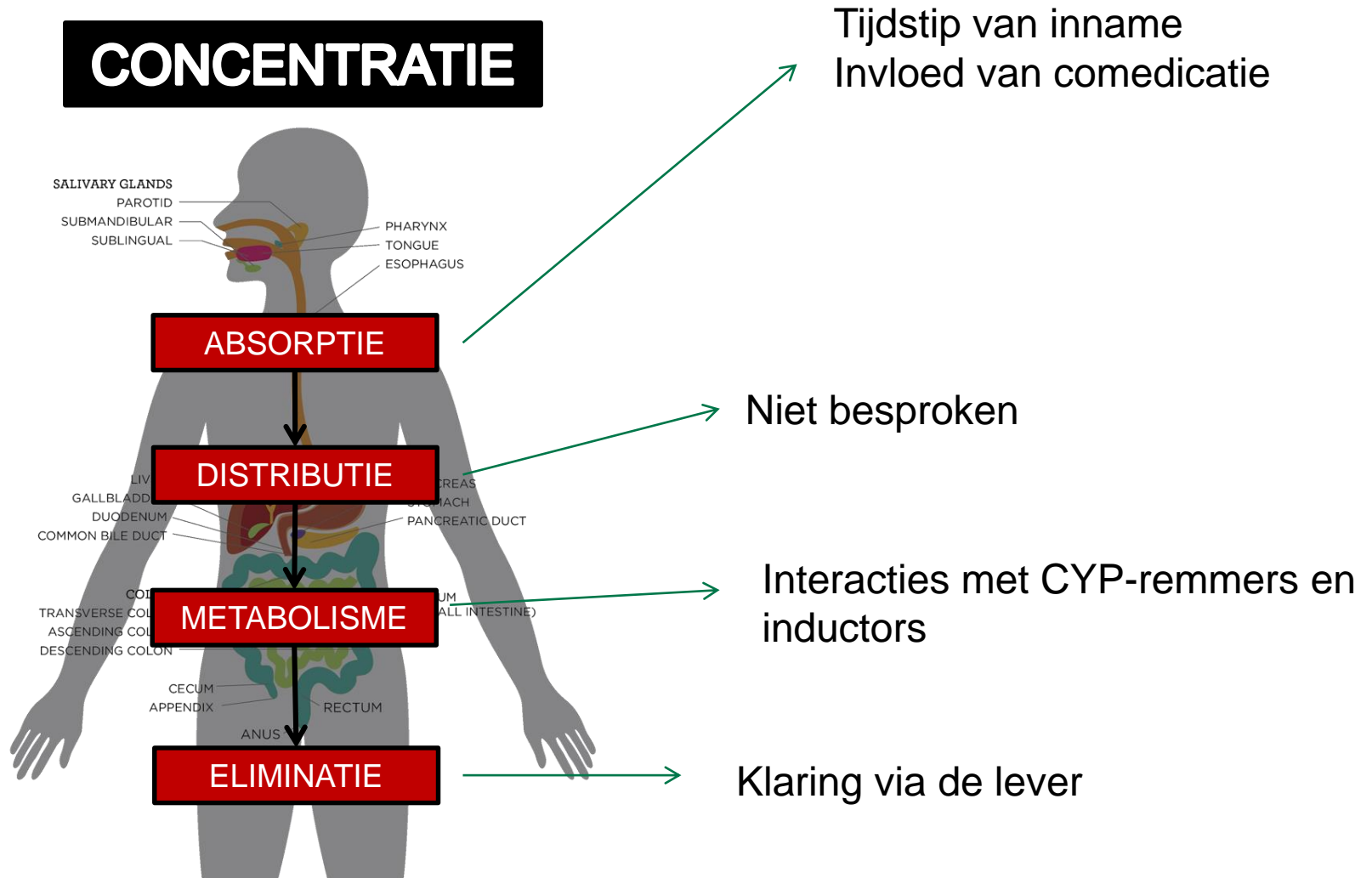
Verminderde werking lever >
mindere activiteit CYP-enzymen

Overig

De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten zijn bij chronische alcoholische leverziekten aanzienlijk verhoogd.

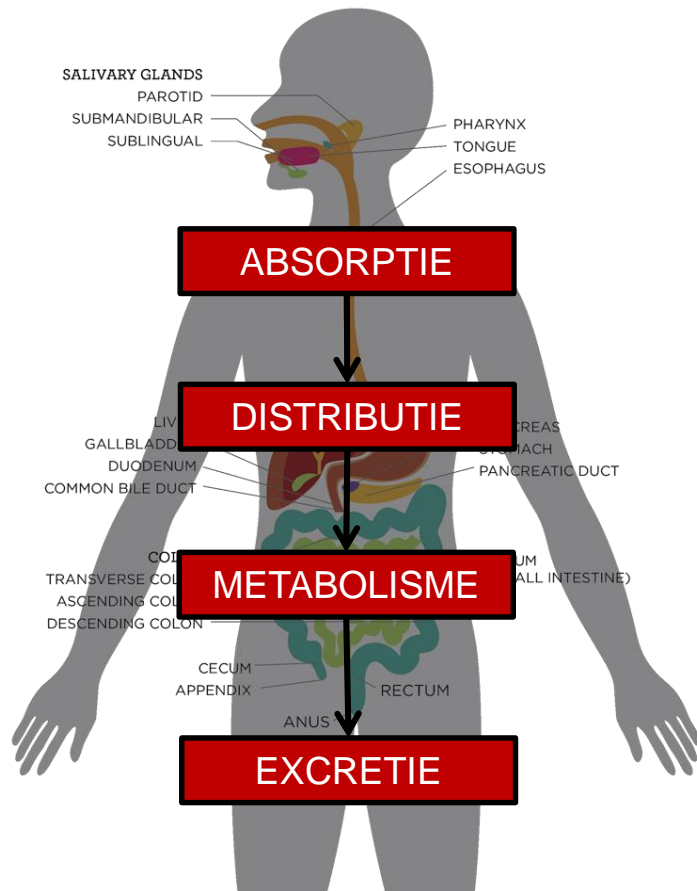
kinetiek

CONCENTRATIE



Farmaco kinetiek

CONCENTRATIE



Farmaco dynamiek

EFFECT

ADDITIEF

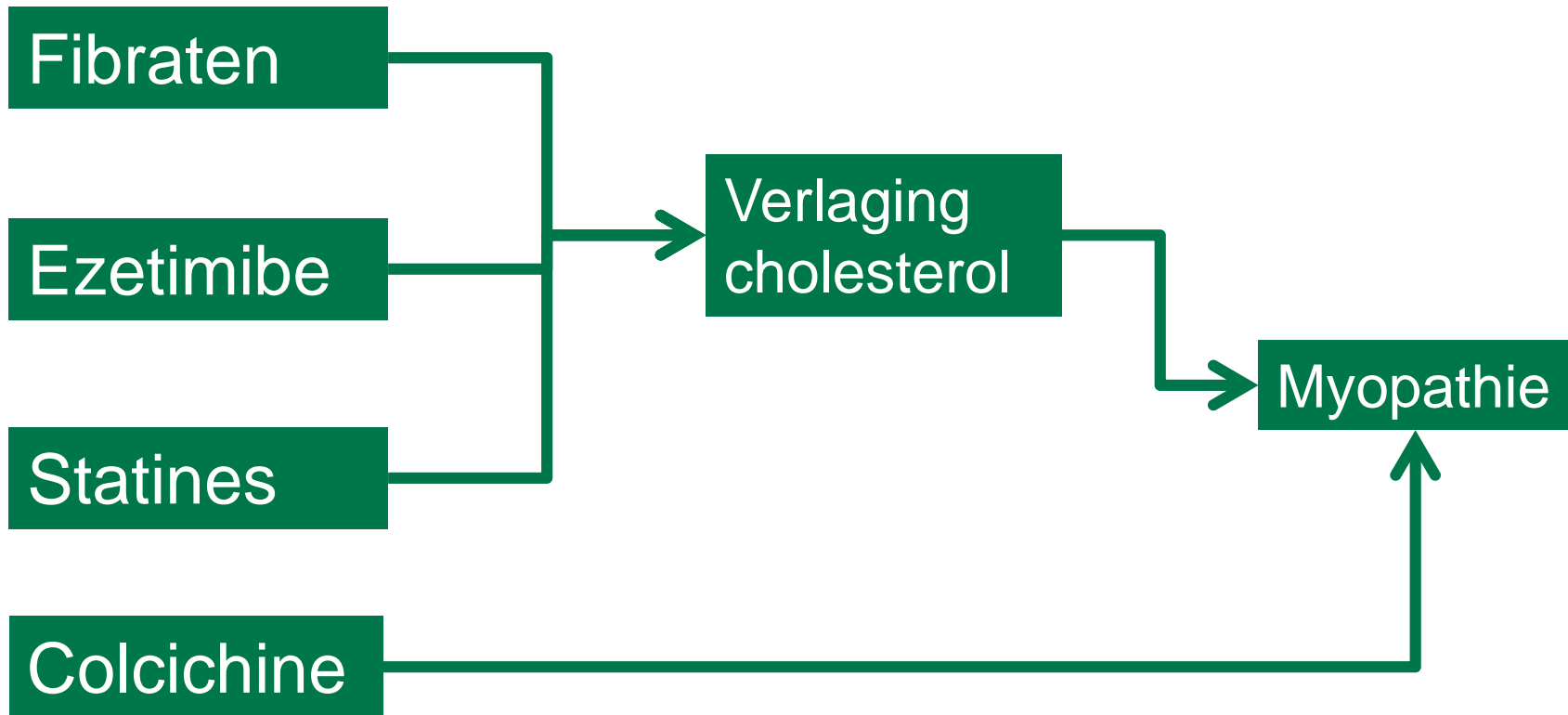
SYNERGISTISCH

$$1+1 = 3$$

ANTAGONISTISCH

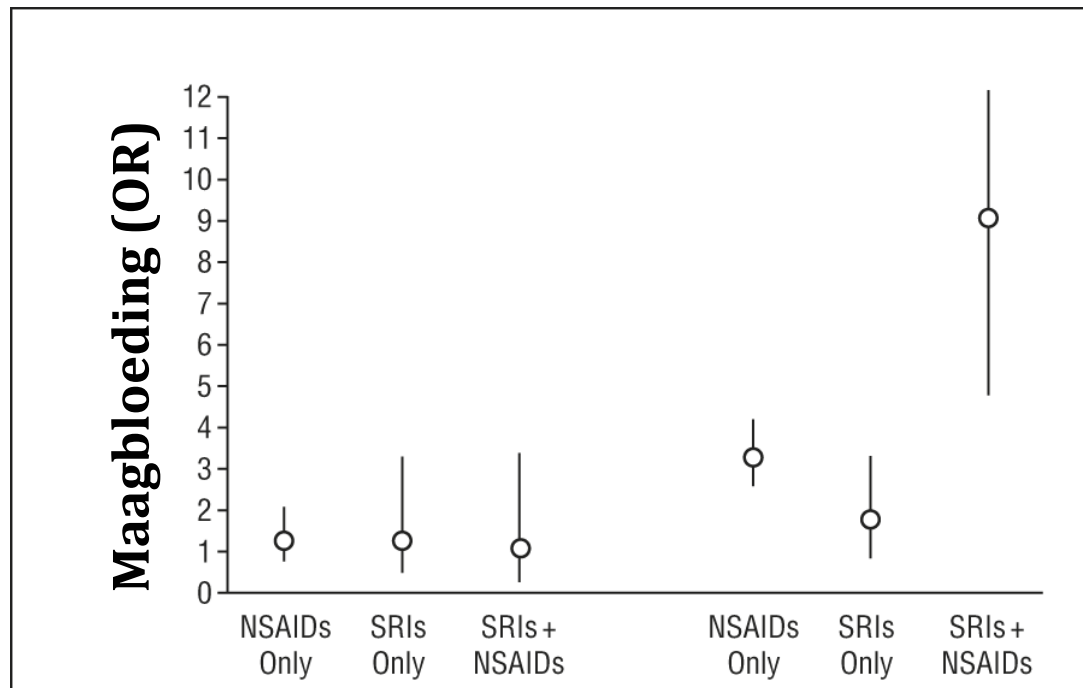
$$1+1 = 0$$

De kans op myopathie neemt eveneens toe bij gelijktijdig gebruik van fibraten, ezetimib of colchicine.



NSAID + SSRI

Plaatjesaggregatieremmer + Plaatjesfunctieremmer



Wel
Protonpompremmer

Geen
Protonpompremmer

Cumarine + Vitamine K

Vitamine K blokker + Vitamine K



dynamiek

EFFECT

Combinatie met
colchicine, fibraten,
ezetimibe

Voorbeeld
(NSAID + SSRI)

Voorbeeld
(Cumarine + Vitamine K)

ADDITIEF

$1+1 \sim 2$

SYNERGISTISCH

$1+1 \sim 3$

ANTAGONISTISCH

$1+1 = 0$

Voorbeelden uit de dagelijkse praktijk

Zelf uitzoeken via **FarmacotherapeutischKompas.nl**

Uitleggen aan de hand van de eigenschappen van het middel

Voorbeeld 1a

Metoprolol

1) Een patiënt heeft een nierfunctie van 20ml/min en gebruikt 1dd100mg MGA metoprolol.

Moet deze dosering aangepast worden?

Nee, want afgebroken door de lever en vervolgens uitgescheiden via de nieren.

Voorbeeld 1b

Metoprolol

2) Een persoon is CYP2D6 rapid metaboliser, heeft deze patiënt meer of minder effect van dezelfde dosering metoprolol als een normale patiënt

Antwoord: **Minder effect, want meer CYP2D6 betekent snellere afbraak**

Metabolisering door de lever tot inactieve metabolieten, vnl. door CYP2D6.

Eliminatie via de nieren bijna volledig, 5% onveranderd.

T_{1/2el} ca. 3,5 uur, verlengd bij levercirrose.



Voorbeeld 2

Atenolol

Een patiënt heeft een acute nierinsufficiëntie en gebruikt 2dd50mg atenolol.
De nierfunctie is nu 30 ml/min

Wat doe je met de dosering en waarom?:

Antwoord

Atenolol wordt niet afgebroken in de lever, maar 'onveranderd' uitgescheiden via de nieren. De aanbevolen dosering bij een nierfunctie van 15-25ml/min is 25-50mg/dag.

Voorbeeld 3

Rivaroxaban

Een patiënt met epilepsie gebruikt carbamazepine als anti-epilepticum. Vanwege zijn atriumfibrilleren krijgt hij 1dd20mg rivaroxaban.

Wat is het risico van deze combinatie en hoe werkt dat? Wat ga je doen?

Antwoord

Risico: Therapiefalen rivaroxaban dus risico op iCVA

Wat te doen: Rivaroxaban omzetten in Acenocoumarol

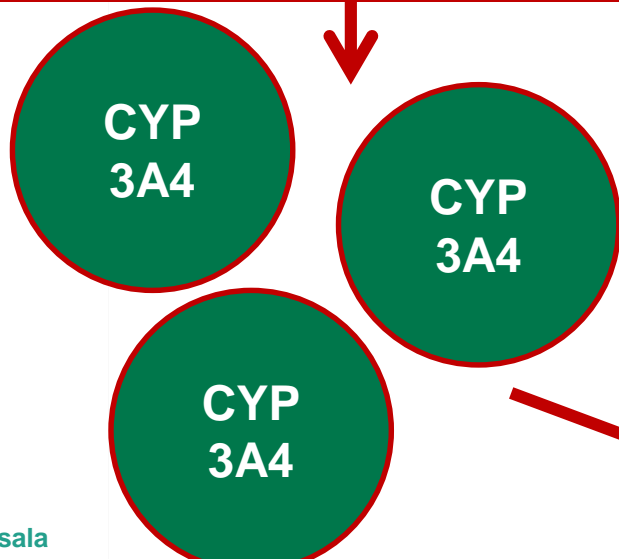
Rivaroxaban + Carbamazepine

CASUÏSTIEK

Longembolie door interactie tussen rivaroxaban en carbamazepine

PRAKTIJK

Carbamazepine
induceert CYP3A4



Rivaroxaban



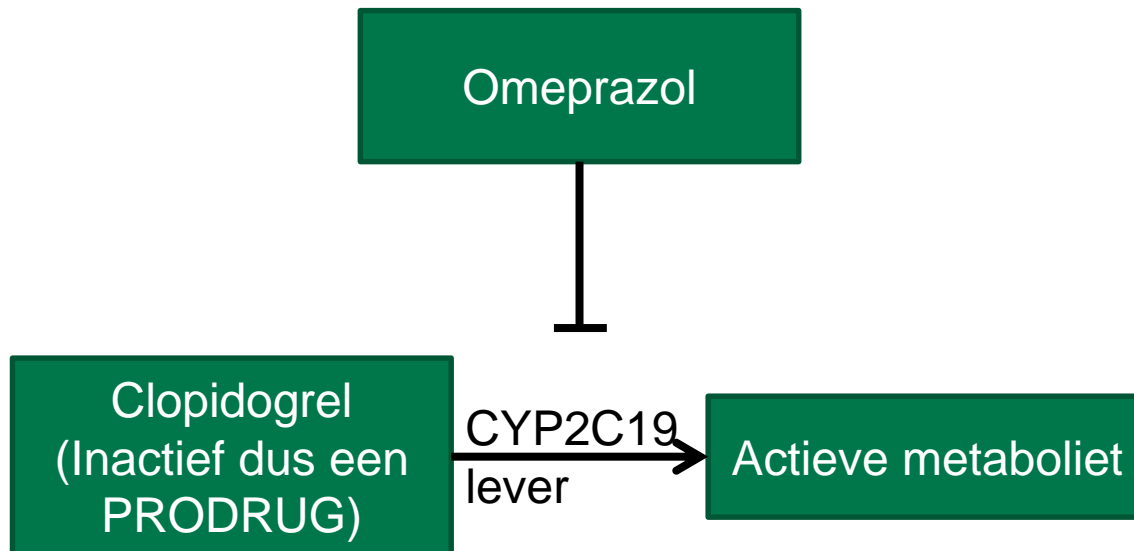
Inactieve metaboliet

Voorbeeld 4

Clopidogrel + Omeprazol

Een patiënt gebruikt clopidogrel. Vanwege risicofactoren bij gebruik van diclofenac wordt er gestart met omeprazol.

Wat is het risico van omeprazol bij clopidogrel?
Wat is een goed alternatief?



Voorbeeld 4a

Ciprofloxacin

Een patiënt krijgt intraveneus 2dd400mg ciprofloxacin. Waarom is het logisch dat dit oraal wordt dit omgezet naar een 'hogere' dosering van 2dd500mg?

Kinetische gegevens

Resorptie	oraal snel en goed, vnl. vanuit de dunne darm.
F	70–80%, bij kinderen 50–80% (orale suspensie).

Antwoord:

De biologische beschikbaarheid (F) is 80%

Orale dosering 500mg komt maar 80% binnen: 400mg

Voorbeeld 4b

Ciprofloxacin

Een patiënt krijgt i.v. 2dd400mg ciprofloxacin. Waarom is het logische dat dit oraal wordt dit omgezet naar een 'hogere' dosering van 2dd500mg?

Waarom mag je ciprofloxacin niet innemen met melk? Waarom niet?
Waar kan je deze informatie snel vinden?

Geldt dit ook voor intraveneuze toediening?

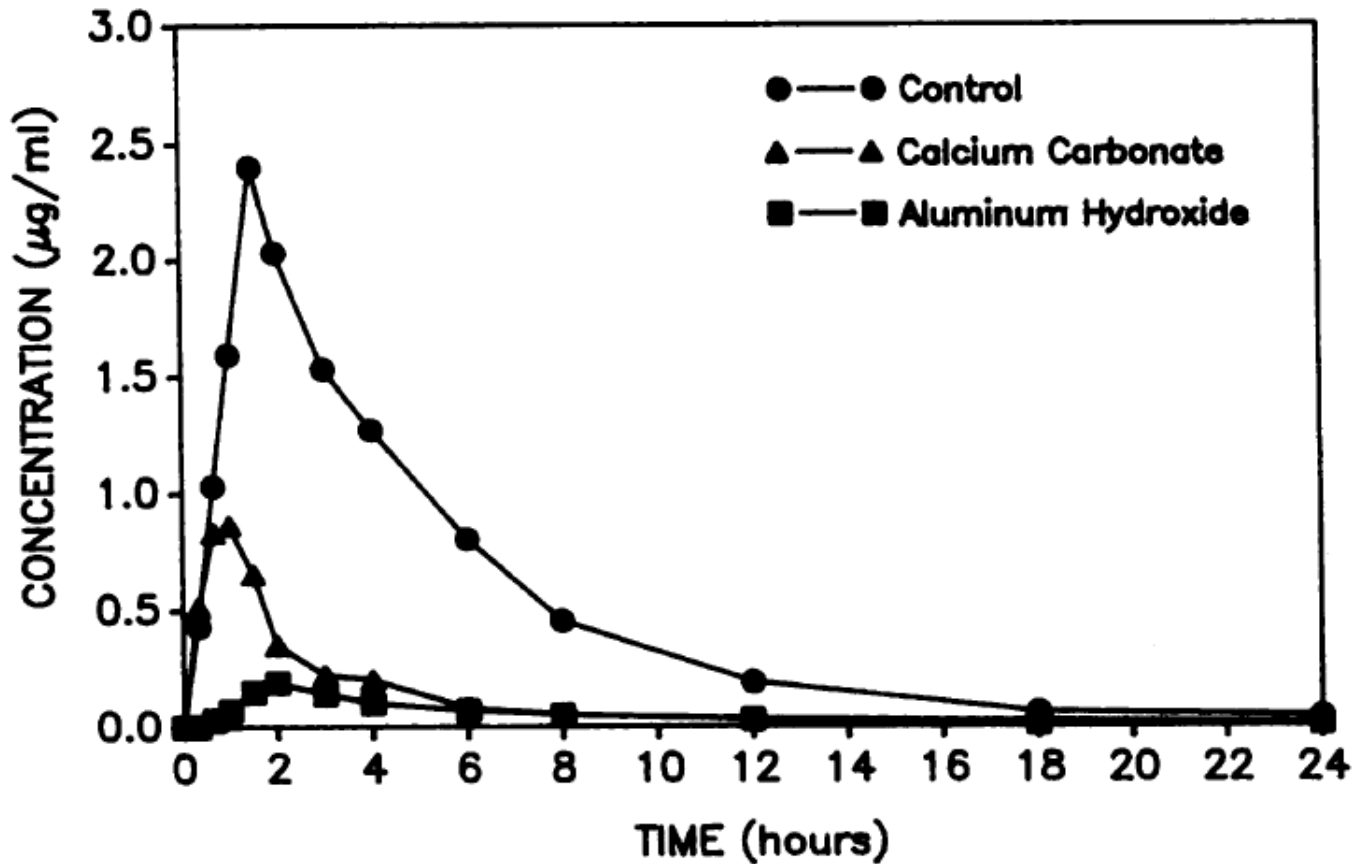
Antwoord:

Alle meerwaardig positief geladen ionen (Calcium, magnesium, ijzer) binden ciprofloxacin in de darm. Deze 'complexen' worden niet opgenomen (geresorbeerd) en dus kans op therapiefalen.

Snel te vinden via [Apotheek.nl](https://www.apotheek.nl) > Hoe gebruik ik dit medicijn

I.V. is het geneesmiddel direct geresorbeerd, dus geen interactie.

Vorming onoplosbaar complex **Ciprofloxacin + Calcium**



Voorbeeld 5

Amiodaron

Een patiënt gaat starten met amiodaron. De patiënt gebruikt reeds:

Simvastatine	1 dd 40mg
Digoxine	1 dd 0,25mg
Dabigatran	2 dd 150mg (preventie CVA bij AF)

Welke interacties spelen en wat ga je doen?

Antwoord:

Simvastatine:	Omzetten naar rosuvastatine 1dd5mg
Digoxine:	Spiegel prikken en evt verlagen naar 1dd0,125mg
Dabigatran:	Dosering zo houden, en gelijktijdig innemen met amiodaron