FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg Filmtabletten
EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg Filmtabletten
EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/40 mg Filmtabletten
EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/40 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 80 mg Atorvastatin (als Calcium-Trihydrat).

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg Filmtablette enthält 2,74 mg Lactose.
Jede EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg Filmtablette enthält 3,76 mg Lactose.
Jede EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/40 mg Filmtablette enthält 5,81 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8,1 mm.

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg Filmtabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Abmessungen von ca. 11,6 x 7,1 mm.

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/40 mg Filmtabletten
Weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Abmessungen von ca. 16,1 x 6,1 mm.

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg Filmtabletten
Gelbe, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit Abmessungen von ca. 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie
EzeAtorva - 1 A Pharma ist begleitend zu einer Diät als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter und homozygoter, familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die bereits mit Atorvastatin und Ezetimib zusammen als Monopräparate in der gleichen Dosisstärke behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis ist eine Tablette EzeAtorva - 1 A Pharma pro Tag.
Die empfohlene maximale Dosis von EzeAtorva - 1 A Pharma ist 10 mg/80 mg pro Tag.
Der Patient sollte auf eine geeignete lipidsenkende Diät eingestellt werden und diese Diät während der Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma fortsetzen.

EzeAtorva - 1 A Pharma eignet sich nicht zur Initialtherapie. Eine Initialtherapie oder Dosierungsanpassungen sollten nur mit den Monopräparaten vorgenommen werden. Nach Einstellung auf die geeignete Dosis ist die Umstellung auf das Kombinationsprodukt in der entsprechenden Stärke möglich.

Ältere Patienten
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von EzeAtorva - 1 A Pharma bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score ≥ 7, siehe Abschnitte 4.4. und 5.2) wird die Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma nicht empfohlen. EzeAtorva - 1 A Pharma ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderliche (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Therapie mit Gallensäure-bindenden Arzneimitteln
Die Einnahme von EzeAtorva - 1 A Pharma sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure-bindenden Arzneimittels erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln
Bei Patienten, welche die Virostatika Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion oder Letermovir zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus-Infektion gemeinsam mit Atorvastatin einnehmen, sollte eine Atorvastatin-Dosis von 20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Anwendung von Atorvastatin bei Patienten, die Letermovir in Kombination mit Ciclosporin einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung
EzeAtorva - 1 A Pharma ist zum Einnehmen. Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) heruntergeschluckt werden.

EzeAtorva - 1 A Pharma kann als Einzeldosis zu jeder Tageszeit (vorzugsweise immer zur selben Tageszeit) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma ist in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

EzeAtorva - 1 A Pharma ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes und bei Patienten, die mit den Virostatika Glecaprevir/Pribrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen.

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln können, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutliche erhöhte Kreatinphosphokinase(CK)-Spiegel (> 10-Fache des oberen Normwertes), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.
In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen, Atorvastatin eingeschlossen, über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Untersuchung vor Behandlungsbeginn
EzeAtorva - 1 A Pharma sollte mit Vorsicht bei Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Vor Beginn einer herapie sollten Messungen der Kreatinkinase-Aktivität bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose
- HereditäreMyopathien in der Eigen- oder Familienanamnese
- Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrats in der Anamnese
- Lebererkrankungen in der Vorgeschichte und/oder erheblicher Alkoholkonsum
- Ältere Patienten (> 70 Jahre). Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.
- Umstände, bei denen eine Erhöhung der Plasmaspiegel eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und spezielle Patientengruppen einschließlich genetischer Subpopulationen (siehe Abschnitt 5.2).

In solchen Situationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Kreatinphosphokinase-Bestimmung
Die Kreatinphosphokinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstiegs gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Überwachung während der Therapie
- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche der Skelettmuskeln umgehend zu berichten; speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen oder wenn nach Absetzen der Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma die Muskelbeschwerden und Symptome anhalten.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma auftreten, sollten die CK-Werte gemessen werden. Wenn diese wesentlich (> 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (≤ 5-Fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit EzeAtorva - 1 A Pharma oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Behandlung mit EzeAtorva - 1 A Pharma muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (> 10-Fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln
Die Gefahr einer Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Atorvastatin - als Bestandteil von EzeAtorva - 1 A Pharma - zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können, wie z. B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Letermovir und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Tipranavir/Ritonavir, Ledipasvir/Sofosbuvir usw.). Darüber hinaus kann die Gefahr einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibraten, Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C (HCV) (Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir/Grazoprevir), Erythromycin oder Ezetimib. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit EzeAtorva - 1 A Pharma unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Komedikation durchgeführt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrige Maximaldosis von EzeAtorva - 1 A Pharma empfohlen. Bei starken CYP3A4-Hemmern muss zusätzlich eine niedrige Initialdosis von EzeAtorva - 1 A Pharma in Erwägung gezogen werden und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

EzeAtorva - 1 A Pharma darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge, siehe Abschnitt 4.5). Die

Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von EzeAtorva - 1 A Pharma mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Daptomycin
Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Atorvastatin und Ezetimib/Atorvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von EzeAtorva - 1 A Pharma bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Konsultieren Sie die Fachinformation von Daptomycin, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Atorvastatin und Ezetimib/Atorvastatin) und weitere Handlungsempfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Leberenzyme
In kontrollierten Studien wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, Erhöhungen der Transaminasen (mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, sollten, bis sich die Werte wieder normalisieren, beobachtet werden. Falls die Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie mit EzeAtorva - 1 A Pharma.

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, sollte EzeAtorva - 1 A Pharma mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Aufgrund fehlender Daten zu Auswirkungen einer erhöhten Exposition von Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird EzeAtorva - 1 A Pharma für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate
Die Sicherheit und Wirksamkeit der gemeinsamen Anwendung von Ezetimib mit Fibraten sind nicht erwiesen. Deshalb wird eine gemeinsame Anwendung von EzeAtorva - 1 A Pharma und Fibraten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5.).

Ciclosporin
Eine Therapie mit EzeAtorva - 1 A Pharma ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die EzeAtorva - 1 A Pharma und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzien
Bei Zugabe von EzeAtorva - 1 A Pharma zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfallprävention durch aggressive Senkung des Cholesterinspiegels (SPARCL)

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse verschiedener Schlaganfallsubtypen bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit (KHK), die kürzlich einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, wurde eine höhere Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen bei Patienten, die initial mit 80 mg Atorvastatin behandelt wurden, im Vergleich zu Plazebo festgestellt. Das erhöhte Risiko wurde insbesondere bei Patienten beobachtet, die vor Studieneintritt bereits einen hämorrhagischen Schlaganfall oder einen lakunären Infarkt hatten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 80 mg Atorvastatin bei Patienten mit vorausgegangenem hämorrhagischem Schlaganfall oder lakunären Infarkt ist ungewiss, und das potenzielle Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls sollte sorgfältig vor dem Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenkrankheit
Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiver Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch durch die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg Filmtabletten enthalten Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

EzeAtorva - 1 A Pharma enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transportproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können Plasmaspiegel von Atorvastatin-erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen. **Informieren Sie sich hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Atorvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen in den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln.**

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Bei gemeinsamer Anwendung von Ezetimib und Atorvastatin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf EzeAtorva - 1 A Pharma

Ezetimib

Antazida:
Die gleichzeitige Anwendung von Antazida verminderte die Resorptionsrate von Ezetimib, beeinflusste aber nicht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib. Der verminderten Resorptionsrate wird keine klinische Bedeutung beigemessen.

Colestyramin:
Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) des Gesamt-Ezetimibs (Ezetimib und glukuronidiertes Ezetimib) um ca. 55 %. Die sich steigernde Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin:
In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, war nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib die mittlere AUC des Gesamt-Ezetimibs 3,4-fach vergrößert (Bereich von 2,3- bis 7,9-fach) verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation einer anderen Studie (n = 17) unter Ezetimib allein. In einer weiteren Studie wies ein Patient nach einer Nierentransplantation mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, der Ciclosporin und zahlreiche andere Arzneimittel erhielt, eine 12-fach größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter Ezetimib allein.
In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit 12 gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15 %igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich von 10 %iger Verkleinerung bis 51 %iger Vergrößerung) verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Eine kontrollierte Studie über die Auswirkungen der gleichzeitigen Verabreichung von Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation wurde nicht durchgeführt. Eine Therapie mit EzeAtorva - 1 A Pharma ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die EzeAtorva - 1 A Pharma und Ciclosporin erhalten, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fibrate:
Die gemeinsame Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil erhöhte die Konzentration des Gesamt-Ezetimibs leicht auf das ca. 1,5-Fache und 1,7-Fache. Auch wenn diesen Erhöhungen keine klinische Bedeutung beigemessen wird, wird die gemeinsame Anwendung von EzeAtorva - 1 A Pharma mit Fibraten nicht empfohlen.

Atorvastatin

<u>Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf Atorvastatin</u>

Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat von MDR1 (multi-drug resistance protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie-induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren:
Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentrationen von Atorvastatin deutlich erhöhen (siehe Tabelle 1 und die nachfolgenden Erläuterungen). Soweit möglich sollte eine Begleittherapie mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, einigen Virostatika zur Behandlung von HCV (z. B. Elbasvir/Grazoprevir) und bestimmte HIV-Protease-Inhibitoren

(einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.) vermieden werden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Atorvastatin unumgänglich ist, sollte eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).

Mittelstarke CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathierisiko beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4-Hemmstoffe, und eine Begleittherapie mit EzeAtorva - 1 A Pharma kann daher möglicherweise zu einer erhöhten Atorvastatin-Exposition führen. Deshalb sollte bei einer Begleittherapie mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer eine niedrigere Maximaldosis von EzeAtorva - 1 A Pharma erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffs wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.

BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein – „Breast Cancer Resistent Protein")-Inhibitoren:
Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. In Abhängigkeit von der verordneten Dosis sollte deshalb eine Dosisanpassung von Atorvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Atorvastatin erhöht die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin um das 1,9-Fache (siehe Tabelle 1). Demzufolge sollte eine Tageshöchstdosis von EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir und Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Induktoren von CYP3A4:
Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Induktoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 3A4 (z. B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlich starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen. Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Induktor des Cytochrom-P450-Isoenzyms 3A4 und Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1) wird die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin und Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Einnahme von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.

Hemmstoffe von Transportern:
Hemmstoffe von Transportproteinen (z. B. Ciclosporin, Letermovir) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion von EzeAtorva - 1 A Pharma und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen (siehe Tabelle 1).

Die Anwendung von Atorvastatin bei Patienten, die Letermovir in Kombination mit Ciclosporin einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gemfibrozil/Fibrate:
Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf. Bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein.

Ezetimib:
Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Erscheinungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung

von Ezetimib und Atorvastatin das Risiko für das Auftreten derartiger Erscheinungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen.

Colestipol:
Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Einnahme von Colestipol zusammen mit Atorvastatin erniedrigt (Anteil der Atorvastatin-Konzentration: 0,74). Die lipidsenkende Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe der jeweiligen Arzneimittel.

Fusidinsäure:
Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht bekannt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge).
Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Atorvastatin während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin:
Obwohl keine Studien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie bekannt, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.

Daptomycin: Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Daptomycin erhöht sein. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von EzeAtorva - 1 A Pharma bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Boceprevir:
Bei gemeinsamer Anwendung mit Boceprevir war die Exposition mit Atorvastatin erhöht. Sofern eine gemeinsame Anwendung mit EzeAtorva - 1 A Pharma erforderlich ist, sollte die Behandlung mit der niedrigsten Dosis von EzeAtorva - 1 A Pharma begonnen werden. Die Dosis sollte unter sicherheitsbezogener Überwachung bis zur erwünschten klinischen Wirkung nach oben titriert werden, ohne jedoch eine Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg zu überschreiten. Bei Patienten, die bereits EzeAtorva - 1 A Pharma erhalten, sollte die Tageshöchstdosis von 10 mg/20 mg EzeAtorva - 1 A Pharma während einer gemeinsamen Behandlung mit Boceprevir nicht überschritten werden.

<u>Auswirkungen von EzeAtorva - 1 A Pharma auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel</u>

Ezetimib

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib die Enzyme des Cytochrom-P450-Metabolismus nicht induziert. Es wurden keine klinisch bedeutenden pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden.

In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

Antikoagulanzien: In einer Studie mit 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten. Wird EzeAtorva - 1 A Pharma

zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion eingenommen, ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin

Digoxin
Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Einnahme von 10 mg Atorvastatin und Digoxin erhöhte sich die Steady-State-Plasmakonzentration von Digoxin geringfügig. Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sollten deshalb entsprechend überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva
Die gleichzeitige Einnahme von Atorvastatin zusammen mit oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol.

Warfarin
In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Einnahme von 80 mg Atorvastatin täglich und Warfarin zu einer geringen Abnahme der Prothrombinzeit um ca. 1,7 Sekunden während der ersten 4 Behandlungstage, wobei die Prothrombinzeit innerhalb von 15 Tagen Anwendung von Atorvastatin wieder Normalwerte erreichte.
Obwohl nur sehr seltene Fälle einer klinisch signifikanten Wechselwirkung mit Antikoagulanzien berichtet wurden, sollte bei Patienten, die Antikoagulanzien vom Coumarin-Typ einnehmen, vor der ersten Anwendung von Atorvastatin und während der ersten Therapiephase die Prothrombinzeit so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Wenn dann eine stabile Prothrombinzeit gesichert ist, kann sie in den Abständen, wie sie für Patienten unter Antikoagulanzien vom Coumarin-Typ üblich ist, kontrolliert werden. Wenn die Dosis von Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, sollte die gleiche Vorgehensweise gewählt werden. Bei Patienten ohne Antikoagulanzientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.

Tabelle 1: Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis[&]	Klinische Empfehlungen[#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 Tage (Tage 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20,	9,4	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, gleichbleibende Dosis	10 mg OD über 28 Tage	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	20 mg OD über 4 Tage	5,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren
Clarithromycin 500 mg BID, 9 Tage	80 mg OD über 8 Tage	4,5	

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis[&]	Klinische Empfehlungen[#]
			Atorvastatin-Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID von Tag 5 bis 7 mit Anstieg auf 400 mg BID an Tag 8, an den Tagen 4 bis 18 jeweils 30 Minuten nach der Gabe von Atorvastatin	40 mg OD über 4 Tage	3,9	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 Tage	10 mg OD über 4 Tage	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 Tage	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 4 Tage	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 4 Tage	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 Tage	10 mg OD über 28 Tage	1,74	Keine besonderen Empfehlungen.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 Tage	10 mg SD	1,95	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Letermovir 480 mg OD, 10 Tage	20 mg SD	3,29	Bei gemeinsamer Anwendung mit Präparaten, die Letermovir enthalten, sollte die Atorvastatin-Dosis eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 Tage	10 mg OD über 7 Tage	8,3	Die gemeinsame Anwendung mit Präparaten, die Glecaprevir oder Pibrentasvir

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis[&]	Klinische Empfehlungen[#]
			enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Grapefruitsaft, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Große Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden.
Diltiazem 240 mg OD, 28 Tage	40 mg SD	1,51	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg QID, 7 Tage	10 mg SD	1,33	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg, Einzeldosis	80 mg SD	1,18	Keine besonderen Empfehlungen.
Cimetidin 300 mg QID, 2 Wochen	10 mg OD über 2 Wochen	1,00	Keine besonderen Empfehlungen.
Colestipol 10 g BID, 24 Wochen	40 mg OD über 8 Wochen	0,74**	Keine besonderen Empfehlungen.
Antazida-Suspension von Magnesium- und Aluminiumhydroxiden, 30 ml QID, 17 Tage	10 mg OD über 15 Tage	0,66	Keine besonderen Empfehlungen.
Efavirenz 600 mg OD, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	0,59	Keine besonderen Empfehlungen.
Rifampicin 600 mg OD, 7 Tage (gemeinsame Gabe)	40 mg SD	1,12	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter
Rifampicin 600 mg OD, 5 Tage (zeitversetzte Gabe)	40 mg SD	0,20	

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis[&]	Klinische Empfehlungen[#]
			klinischer Kontrolle empfohlen.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 Tage	40 mg SD	1,35	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 Tage	40 mg SD	1,03	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Boceprevir 800 mg TID, 7 Tage	40 mg SD	2,3	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.
Ledipasvir/Sofosbuvir	Nicht bekannt.	↑ Statine	Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Ledipasvir/Sofosbuvir können nicht ausgeschlossen werden; bei gleichzeitiger Verabreichung von Statinen mit Ledipasvir/Sofosbuvir sollte eine reduzierte Dosis der Statine in Betracht gezogen und eine sorgfältige Überwachung auf

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	AUC-Verhältnis[&]	Klinische Empfehlungen[#]
			Statin-Nebenwirkungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

[&] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

\# Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4 %igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Atorvastatin und Metaboliten) um das 1,3-Fache.

** Verhältnis basierend auf einer einzelnen Probe 8-16 Stunden nach der Dosierung

OD = einmal täglich; SD = Einzeldosis; BID = 2-mal täglich; TID = 3-mal täglich; QID = 4-mal täglich

Tabelle 2: Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	Gemeinsam angewendetes Arzneimittel		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	Veränderung der AUC[&]	Klinische Empfehlungen
80 mg OD über 10 Tage	Digoxin 0,25 mg OD, 20 Tage	1,15	Patienten, die Digoxin einnehmen, sollten in geeigneter Weise überwacht werden.
40 mg OD über 22 Tage	Orales Kontrazeptivum OD, 2 Monate - Norethindron 1 mg - Ethinylestradiol 35 µg	 1,28 1,19	Keine besonderen Empfehlungen.
80 mg OD über 15 Tage	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 7 Tage	1,08	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg OD über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 Tage	0,73	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg OD über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 Tage	0,99	Keine besonderen Empfehlungen.

[&] Angabe als Verhältnis der Behandlungen (Komedikation plus Atorvastatin im Vergleich zu Atorvastatin alleine)

* Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon.

OD = einmal täglich; SD = Einzeldosis; BID = 2-mal täglich

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft
EzeAtorva - 1 A Pharma ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von EzeAtorva - 1 A Pharma während der Schwangerschaft vor.

Atorvastatin
Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über angeborene Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einem Vorprodukt der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft sollte für

gewöhnlich nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinämie haben.

Ezetimib
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetimib in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zur Monotherapie mit Ezetimib lassen keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
EzeAtorva - 1 A Pharma ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Atorvastatin
Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden. Bei Ratten wurden in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3).

Ezetimib
Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von EzeAtorva - 1 A Pharma auf die menschliche Fertilität vor.

In tierexperimentellen Studien hatten Ezetimib oder Atorvastatin keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EzeAtorva - 1 A Pharma hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + Statin**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Selten	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Häufig	-	-
	Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten	-	-
	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	-	Nicht bekannt*	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig	-	-
	Hypoglykämie, Gewichtszunahme, Anorexie	Gelegentlich	-	-
	Verminderter Appetit	-	Gelegentlich	-
Psychiatrische Erkrankungen	Alpträume, Schlaflosigkeit	Gelegentlich	-	-
	Depression	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	-	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Hypästhesie, Störung der Geschmacks-wahrnehmung, Amnesie	Gelegentlich	-	-
	Parästhesie	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Periphere Neuropathie	Selten	-	-
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	-	-
	Sehstörungen	Selten	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich	-	-
	Hörverlust	Sehr selten	-	-

MedDRA Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + Statin**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngolaryngeale Schmerzen, Nasenbluten	Häufig	-	-
	Husten	-	Gelegentlich	-
	Dyspnoe	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz, Diarrhö	Häufig	Häufig	-
	Obstipation	Häufig	Nicht bekannt*	-
	Nausea, Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	-
	Erbrechen, Aufstoßen	Gelegentlich		-
	Pankreatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Abdominale Beschwerden	Gelegentlich	Häufig	-
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	-	Gelegentlich	-
	Trockener Mund, Gastritis	-	-	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Gelegentlich	Nicht bekannt*	-
	Cholestase	Selten	-	-
	Leberversagen	Sehr selten	-	-
	Cholelithiasis, Cholecystitis	-	Nicht bekannt*	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Alopezie	Gelegentlich	-	-
	Angioneurotisches Ödem, bullöses Exanthem einschließlich Stevens- Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse	Selten	-	-
	Erythema multiforme	Selten	Nicht bekannt*	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	Arthralgie, Muskelspasmen	Häufig	Gelegentlich	-
	Gelenkschwellung	Häufig	-	-

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + Statin**
Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen	Häufig	-	Gelegentlich
	Muskelermüdung	Gelegentlich	-	-
	Muskelschwäche	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Myalgie	Häufig	Nicht bekannt*	Häufig
	Myositis, Tendopathie (gelegentlich erschwert durch einen Riss)	Selten	-	-
	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie	Nicht bekannt	-	-
	Myopathie/Rhabdomyolyse/Muskelfaserriss	Selten	Nicht bekannt*	-
	Lupus-ähnliches Syndrom	Sehr selten	-	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Sehr selten	-	-
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypertonie	-	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Asthenie	Gelegentlich	Nicht bekannt*	Gelegentlich
	Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Erschöpfung (Fatigue)	Gelegentlich	Häufig	-
	Unwohlsein, Fieber	Gelegentlich	-	-
	Schmerzen	-	Gelegentlich	-
Untersuchungen	Veränderter Leberfunktionstest, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Häufig	-	-
	Positiver Test auf Leukozyten im Urin	Gelegentlich	-	-
	Erhöhung der ALT und/oder AST	-	Gelegentlich	Häufig
	CPK-Erhöhung im Blut, Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase,	-	Gelegentlich	-

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + Statin**
	anormale Leberfunktionswerte			

* Erfahrung nach Markteinführung (mit oder ohne Statin)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests sollten durchgeführt und die CPK-Serumspiegel überwacht werden.

Ezetimib
In klinischen Studien wurde die Gabe von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 Probanden über 14 Tage wie auch die Gabe von 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über 56 Tage im Allgemeinen gut vertragen.
Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet, die meist nicht von Nebenwirkungen begleitet waren. Die berichteten Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend. Bei Tieren wurden nach oral verabreichten Einzeldosen von 5.000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3.000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

Atorvastatin
Aufgrund der beträchtlichen Plasmaproteinbindung von Atorvastatin ist eine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Ausscheidung durch Hämodialyse nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA05

Wirkmechanismus
Hohe Cholesterinwerte im Blut entstehen bei der intestinalen Resorption und der endogenen Biosynthese von Cholesterin. EzeAtorva - 1 A Pharma enthält Ezetimib und Atorvastatin, zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen.

Ezetimib
Ezetimib gehört einer neuartigen Klasse von lipidsenkenden Stoffen an, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib ist nach oraler Einnahme wirksam; seine Wirkungsweise unterscheidet sich von der anderer Klassen von cholesterinsenkenden Stoffen (z. B. Statine, Anionenaustauscher [Harze], Fibrinsäurederivate und Phytosterine). Auf molekularer Ebene greift Ezetimib am Steroltransporter an, dem Niemann-Pick C1-Like-1(NPC1L1)-Protein, der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.
Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt. Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, und gemeinsam führen diese unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung.
In einer zweiwöchigen klinischen Studie an 18 Patienten mit Hypercholesterinämie hemmte Ezetimib im Vergleich zu Placebo die intestinale Cholesterinresorption um ca. 54 %.
Eine Reihe von präklinischen Studien wurde durchgeführt, um die Selektivität von Ezetimib für die Hemmung der Cholesterinresorption zu bestimmen. Ezetimib hemmte die Resorption von [^{14}C]-Cholesterin ohne Wirkung auf die Resorption von Triglyzeriden, Fettsäuren, Gallensäuren, Progesteron, Ethinylestradiol oder der fettlöslichen Vitamine A und D.

Atorvastatin
Atorvastatin ist im Gegensatz dazu ein selektiver und kompetitiver Inhibitor der endogenen Cholesterin-Biosynthese in der Leber. Atorvastatin inhibiert die HMG-CoA-Reduktase, ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym, das die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins, katalysiert. In der Leber werden Triglyzeride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL), sogenannte Transportproteine, eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL-Rezeptor) abgebaut.

Atorvastatin senkt die Konzentrationen von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel anspricht.

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentrationen von Gesamtcholesterin (30 % - 46 %), LDL-Cholesterin (41 % - 61 %), Apolipoprotein B (34 % - 50 %) und Triglyzeriden (14 % - 33 %) führt und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 erhöht.

Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.

Das Kombinationsprodukt reduziert daher erhöhte Konzentrationen von Gesamtcholesterin (Gesamt-C, TC), LDL-C, Apolipoprotein B (Apo B), Triglyzeriden (TG) und Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (non-HDL-C), und erhöhtes High-Density-Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) durch die duale Hemmung der Cholesterin-Resorption und -Synthese.

Klinische Wirksamkeit

Primäre Hypercholesterinämie
In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden insgesamt 148 Männer und Frauen mit primärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit (KHK) randomisiert, um 6 Wochen lang entweder mit Ezetimib (EZE) 10 mg + Atorvastatin (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72) oder Placebo/Atorvastatin 10 mg (ATV; n = 76) behandelt zu werden. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere prozentuale Veränderung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) vom Ausgangswert bis zum Endpunkt der Studie. Nach 6 Wochen bewirkte EZE + ATV im Vergleich zur ATV-Monotherapie eine signifikant größere bereinigte mittlere Veränderung des LDL-C-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-50,5 % gegenüber -36,5 %; p < 0,0001), was einer zusätzlichen Senkung des LDL-C-Wertes um 14,1 % (95 % Kl -17,90, -10,19) entspricht. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter EZE+ATV erreichte das neue von der Joint British Societies (JBS 2) empfohlene LDL-C-Ziel von < 2 mmol/l (62 % vs. 12 % mit ATV allein; p < 0,0001) und den JBS 2-Mindestbehandlungsstandard von < 3 mmol/l (93 % vs. 79 % mit ATV allein). Bei Patienten, die EZE + ATV erhielten, war die Wahrscheinlichkeit, die LDL-C-Ziele zu erreichen, 12-mal höher (Odds-Ratio 12,1; 95 % Kl 5,8, 25,1; p < 0,0001) als bei Patienten, die eine ATV-Monotherapie erhielten.

In einer Meta-Analyse (Ai, 2018) der Kombinationstherapie von Ezetimib und Atorvastatin vs. einer Atorvastatin-Monotherapie wurden 17 Studien mit 5206 Teilnehmern analysiert. Alle Studien waren randomisierte Parallelgruppenstudien mit einer Dauer von mehr als 4 Wochen und 9 Studien waren doppelblind. In die Studien wurden Patienten mit einem LDL-C-Wert > 70 mg/dl (1,81 mmol/l) (hohes KHK-Risiko) oder mit Hypercholesterinämie aufgenommen. Die Veränderung von LDL-C, HDL-C und TC wurde in 17 Studien untersucht, während 15 Studien über die TG-Veränderungen berichteten. Die Vergleiche umfassten außerdem 4 Dosierungen: die Kombinationstherapie von Ezetimib (10 mg) und Atorvastatin (10 mg) (E10 + A10) gegenüber der Monotherapie mit Atorvastatin (20 mg) (A20); E10 + A10 vs. A10; E10 + A20 vs. A40; E10 + A40 vs. A80. Im Vergleich zur Atorvastatin-Monotherapie war die Gesamtwirksamkeit der Kombinationstherapie aus Ezetimib und Atorvastatin signifikant hinsichtlich der Senkung von LDL-C (Mittelwertdifferenz, MD = -15,38, 95 % KI: -16,17 bis -14,60; I^2 = 26,2 %, n = 17 Studien), TC (MD = -9,51, 95 % KI: -10,28 bis -8,74; I^2 = 33,7 %, n = 17 Studien) und TG (MD = -6,42, 95 % KI: -7,78 bis -5,06; I^2 = 0 %, n = 15 Studien). Auch die Wirksamkeit der Kombination hinsichtlich der Erhöhung des HDL-C (MD = 0,95, 95 % KI: 0,34 bis 1,57; I^2 = 0 %, n = 17 Studien) war insgesamt signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es konnte gezeigt werden, dass das Kombinationsprodukt bioäquivalent zu der gemeinsamen Anwendung von vergleichbaren Dosen von Ezetimib und Atorvastatin Tabletten ist.

Resorption
Ezetimib
Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glukuronid (Ezetimib- Glukuronid) konjugiert. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach 1 - 2 Stunden bei Ezetimib-Glukuronid und nach 4 - 12 Stunden bei Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt

werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, die zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (Mahlzeit mit hohem Fettgehalt oder fettfreie Mahlzeiten) hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Ezetimib, wenn es als 10 mg Tablette angewendet wurde.

Atorvastatin
Atorvastatin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 - 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Tabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 - 99 % biologisch verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12 % und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30 %. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung
Ezetimib
Ezetimib ist beim Menschen zu 99,7 %, Ezetimib-Glukuronid zu 88 - 92 % an Plasmaproteine gebunden.

Atorvastatin
Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu mindestens 98 % an Plasmaproteine gebunden

Biotransformation
Ezetimib
Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und in der Leber über Glukuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10 - 20 % und Ezetimib-Glukuronid ca. 80 - 90 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma ausmachen. Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert mit Hinweis auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glukuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Atorvastatin
Atorvastatin wird vom Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. *In vitro* ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Annähernd 70 % der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugewiesen.

Elimination
Ezetimib
Nach oraler Gabe einer Dosis von 20 mg [^{14}C]-Ezetimib an Probanden finden sich ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma als Gesamt-Ezetimib. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar.

Atorvastatin
Atorvastatin ist ein Substrat der hepatischen Transporter OATP1B1 (organic-anion transporting polypeptide 1B1) und OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Metaboliten von Atorvastatin sind Substrate von OATP1B1. Atorvastatin wird außerdem als Substrat der Efflux-Transporter MDR1 (multi-drug resistent protein 1) und BCRP (breast cancer resistance protein) identifiziert, wodurch die intestinale Resorption und biliäre Ausscheidung von Atorvastatin begrenzt sein könnten. Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten

enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen annährend 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt annähernd 20 - 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EzeAtorva - 1 A Pharma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

Ezetimib
Resorption und Metabolismus von Ezetimib sind bei Kindern und Jugendlichen (10 - 18 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Pharmakokinetik bzgl. Gesamt-Ezetimib bei Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich nicht. Pharmakokinetische Daten für Kinder unter 10 Jahren liegen nicht vor.

Atorvastatin
In einer offenen Studie über 8 Wochen wurden pädiatrische Patienten (Alter: 6 - 17 Jahre) im Tanner Stadium 1 (n = 15) und Tanner Stadium 2 (n = 24) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem Ausgangs-LDL-C von ≥ 4 mmol/l entweder mit 5 oder 10 mg Atorvastatin täglich als Kautablette oder mit 10 bis 20 mg Atorvastatin-Tabletten täglich, behandelt. Das Körpergewicht war die einzige signifikante Kovariate im populationspharmakokinetischem Modell von Atorvastatin. Bei allometrischer Skalierung anhand des Körpergewichts schien die scheinbare orale Clearance von Atorvastatin bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie die bei Erwachsenen zu sein. Über den gesamten Konzentrationsbereich von Atorvastatin und O-Hydroxyatorvastatin wurde eine übereinstimmende Abnahme von LDL-C und TC beobachtet.

Ältere Patienten
Ezetimib
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) etwa doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten (18 - 45 Jahre). Die Senkung von LDL-Cholesterin und das Sicherheitsprofil sind jedoch bei älteren und jüngeren mit Ezetimib behandelten Probanden vergleichbar.

Atorvastatin
Der Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

Eingeschränkte Leberfunktion
Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 oder 6) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7 - 9) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden. Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Folgen einer erhöhten Exposition mit Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit mäßiger oder mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) nicht bekannt sind, wird Ezetimib für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Atorvastatin
Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht (C_{max} annähernd 16-fach und AUC annähernd 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen, durch Alkohol bedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Ezetimib

Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert.
Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation, unter multipler Arzneimitteltherapie, u.a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Atorvastatin
Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkungen auf die Lipide.

Geschlecht
Ezetimib
Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Unter Therapie mit Ezetimib sind sowohl die Senkung des LDL-Cholesterinwerts als auch das Sicherheitsprofil bei Männern und Frauen vergleichbar.

Atorvastatin
Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen (ungefähr 20 % höherer C_{max} und ca. 10 % geringerer AUC-Wert) von denen bei Männern. Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.

SLCO1B1-Polymorphismus
Atorvastatin
Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht u. a. über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine Nukleotidpolymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert (SLCO1B1 c.521CC), führt, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), zu einer 2,4-fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC). Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ezetimib
In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.
Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Ezetimib verliefen negativ.
Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen nach Mehrfachgabe von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig.

Atorvastatin
In vier In-vitro-Tests und einem In-vivo-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht karzinogen. Bei Mäusen kann es jedoch bei hohen Dosen (die zu einer 6- bis 11-fach höheren AUC0-24h führen, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und bei den weiblichen Versuchstieren zu hepatozellulären Karzinomen. Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryo oder Fötus beeinflussen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden

beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fötotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und einer verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten ergaben sich Hinweise auf eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und der Milch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch ausgeschieden werden, ist nicht bekannt.

Koadministration von Ezetimib und Statinen
In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen (Atorvastatin eingeschlossen) wurden im Wesentlichen die toxischen Effekte beobachtet, die typischerweise mit Statinen zusammenhängen. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt, als sie bei alleiniger Gabe von Statinen beobachtet werden. Dieses wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei der Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Derartige Interaktionen traten in den klinischen Studien nicht auf. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Mehrfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten). In einer Reihe von In-vivo- und In-vitro-Assays zeigte Ezetimib zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl von Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryolethalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph.Eur.)
Calciumcarbonat
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Povidon K-29/32
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug
EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg Filmtabletten:
OPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 10, 30, 90 und 100 Filmtabletten
OPA/Alu/PVC//Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 10x1, 30x1 90x1 und 100x1 Filmtabletten

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg Filmtabletten:
OPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 10, 30, 90 (2 Packungen zu 45) und 100 (2 Packungen zu 50) Filmtabletten
OPA/Alu/PVC//Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 10x1, 30x1 90x1 (2 Packungen zu 45x1) und 100x1 (2 Packungen zu 50x1) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching
Telefon: 089/6138825-0
Telefax: 089/6138825-65
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/10 mg Filmtabletten
7000434.00.00

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/20 mg Filmtabletten
7000435.00.00

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/40 mg Filmtabletten
7000436.00.00

EzeAtorva - 1 A Pharma 10 mg/80 mg Filmtabletten
7000437.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig